



(19) **UA** (11) **74 852** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003065275, 06.12.2001

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2006

(30) Приоритет: 08.12.2000 US 60/254,218

(46) Дата публикации: 15.02.2006C07D 471/04
20060101AFI20050919BHUA A61K
31/437 20060101ALI20050919BHUA
A61P 35/00
20060101CLI20050919BHUA A61P
31/12 20060101ALI20050919BHUA
C07D 235/00
20060101CLI20050919BHUA C07D
221/00 20060101CLI20050919BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US01/46696, 20011206

(72) Изобретатель:

Крукс Стефен Л., US,
Грайсграбер Джордж У., US,
Хеппнер Филипп Д., US,
Меррилл Брайон А., US

(73) Патентовладелец:

ЗМ ИННОВЕЙТИВ ПРОПЕРТИЗ КОМПАНИ, US

(54) МОЧЕВИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОХИНОЛИНОВЫЕ ЭТЕРЫ

(57) Реферат:

Имидазохинолиновые и тетрагидроимидазохинолиновые соединения, которые содержат этерную группу и остаток мочевины в 1-положении, являются полезными как модификаторы иммунного ответа. Соединения и композиции по изобретению могут индуцировать биосинтез разнообразных цитокинов и являются полезными при лечении разнообразия состояний,

включая вирусные заболевания и неопластические заболевания.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 2, 15.02.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **74 852** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003065275, 06.12.2001

(24) Effective date for property rights: 15.02.2006

(30) Priority: 08.12.2000 US 60/254,218

(46) Publication date: 15.02.2006C07D 471/04
20060101AFI20050919BHUA A61K
31/437 20060101ALI20050919BHUA
A61P 35/00
20060101CLI20050919BHUA A61P
31/12 20060101ALI20050919BHUA
C07D 235/00
20060101CLI20050919BHUA C07D
221/00 20060101CLI20050919BHUA

(86) PCT application:
PCT/US01/46696, 20011206

(72) Inventor:

Crooks Stephen L., US,
Griesgraber Georges U., US,
Heppner Philip D., US,
Merrill Bryon A., US

(73) Proprietor:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, US

(54) **UREA-SUBSTITUTED Imidazoquinoline ETHERS**

(57) Abstract:

Imidazoquinoline and
tetrahydroimidazoquinoline compounds that contain
ether and urea functionality at the 1-position
are useful as immune response modifiers. The
compounds and compositions of the invention can
induce the biosynthesis of various cytokines and
are useful in the treatment of a variety of

conditions including viral diseases and
neoplastic diseases.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2006, N 2, 15.02.2006.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **74 852** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003065275, 06.12.2001

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 08.12.2000 US 60/254,218

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2006C07D 471/04
20060101AFI20050919BHUA A61K
31/437 20060101ALI20050919BHUA
A61P 35/00
20060101CLI20050919BHUA A61P
31/12 20060101ALI20050919BHUA
C07D 235/00
20060101CLI20050919BHUA C07D
221/00 20060101CLI20050919BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US01/46696, 20011206

(72) Винахідник(и):

Крукс Стефен Л. , US,
Грайсграбер Джордж У., US,
Хеппнер Філіп Д., US,
Меррілл Брайон А. , US

(73) Власник(и):

ЗМ ІННОВЕЙТІВ ПРОПЕРТІЗ КОМПАНІ, US

(54) СЕЧОВИНОЗАМІЩЕНІ ІМІДАЗОХІНОЛІНОВІ ЕТЕРИ

(57) Реферат:

Імідазохінолінові та
тетрагідроімідазохінолінові сполуки, що містять
етерну групу та залишок сечовини у 1-положенні, є
корисними як модифікатори імунної відповіді.

Сполуки та композиції за винаходом можуть
індукувати біосинтез різноманітних цитокінів та є
корисними при лікуванні різноманітності станів,
включаючи вірусні захворювання та неопластичні
захворювання.

Опис винаходу

Винахід відноситься до імідазохінолінових сполук, що мають етерну групу та залишок сечовини у положенні 1, та до фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки. Додатковий аспект даного винаходу пов'язаний з використанням цих сполук як імуномодуляторів для індукції біосинтезу цитокінів у тварин, та при лікуванні захворювань, включаючи вірусні та неопластичні захворювання.

Перший достовірний звіт стосовно 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінової кільцевої системи, Backman та ін., [J.Org.Chem. 15, 1278-1284 (1950)] описує синтез 1-(6-метокси-8-хінолініл)-2-метил-1Н-імідазо[4,5-с]хіноліну для можливого застосування як антималярійного агента. Згідно з цим були описані синтези різноманітних заміщених 1Н-імідазо[4,5-с]хінолінів. Наприклад, Jain та ін., [J.Med. Chem. 11, pp.87-92 (1968)], синтезували сполуку 1-[-2-(4-піперидил)етил]-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін як можливий протисудомний та кардіоваскулярний агент. Крім того, Baranov та ін., [Chem. Abs. 85, 94362 (1976)], повідомили про декілька 2-оксоімідазо[4,5-с]хіноліни, а Berenyi та ін., [J.Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981)] повідомили про декілька окремих 2-оксоімідазо[4,5-с]хінолінів.

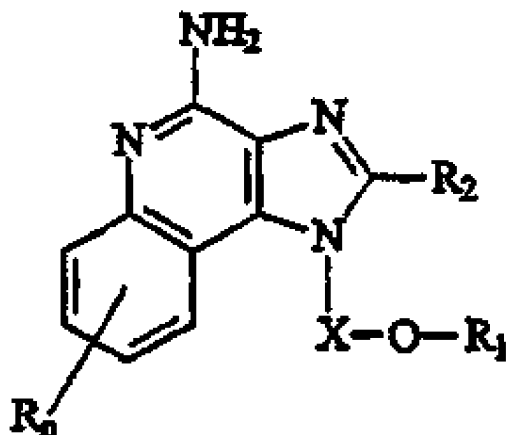
Окремі 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміни та їх 1- та 2-заміщені похідні були пізніше знайдені корисними як антивірусні агенти, бронходилатори та імуномодулятори. Вони описані, серед інших, [в патентах США №№4,689,338; 4,698,348; 4,929,624; 5,037,986; 5,268,376; 5,346,905; 5,389,640], які усі введені у дану заявку як посилання.

Імідазохінолінові системи все ще представляють інтерес.

Відомі окремі 1Н-імідазо[4,5-с]нафтиридин-4-аміни, 1Н-імідазо[4,5-с]піридин-4-аміни, 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміни, що мають етервмісний замісник у положенні 1. Вони описані [у патентах США №№5,268,376; 5,389,640; 5,494,916 та WO 99/29693].

Незважаючи на ці спроби ідентифікувати сполуки, що є корисними як модифікатори імунної відповіді, залишається необхідність у сполуках, що мають здатність модулювати імунну відповідь шляхом індукції біосинтезу цитокінів або інших механізмів.

Нами було виявлено новий клас сполук, що є корисними для індукції біосинтезу цитокінів у тварин. Згідно з цим, винахід забезпечує імідазохінолін-4-аміни та тетрагідроімідазохінолін-4-аміни, що мають етерну групу та залишок сечовини як замісники у положенні 1. Сполуки визначаються Формулами (I) та (II), які визначені більш детально нижче. Ці сполуки відповідають загальній структурній формулі:



де X, R₁, R₂ та R є такими, як визначено для кожного класу сполук, що мають Формули (I) та (II).

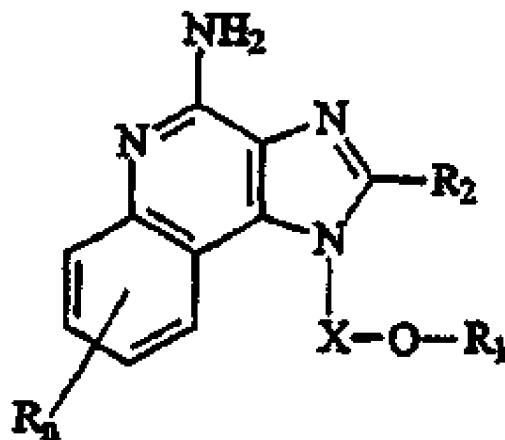
Сполуки Формул (I) та (II) є корисними як модифікатори імунної відповіді завдяки своїй здатності індукувати біосинтез цитокінів і, таким чином, модулювати імунну відповідь при введенні тваринам. Це робить ці сполуки корисними при лікуванні різних станів, таких, як вірусні захворювання та пухлини, що є чутливими до таких змін імунної відповіді.

Винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що містять сполуки, які модифікують імунну відповідь, та способи індукції біосинтезу цитокінів у тварин, лікування вірусної інфекції у тварини та/або лікування неопластичного захворювання у тварини шляхом введення сполуки Формули (I) або (II) тварині.

Крім того, винахід забезпечує способи синтезу сполук згідно з винаходом та нові проміжні сполуки, що є корисними для синтезу цих сполук.

Як було зазначено раніше, ми виявили деякі сполуки, що індукують біосинтез цитокінів та модифікують імунну відповідь у тварин. Такі сполуки представлені Формулами (I) та (II), як представлено нижче.

Імідазохінолінові сполуки згідно з винаходом, які мають етерну групу та залишок сечовини у положенні 1, представлені Формулою (I):



(I)

де: X представляє собою $-\text{CHR}_5-$, $-\text{CHR}_5$ -алкіл-, або $-\text{CHR}_5$ -алкеніл-;

R_1 вибраний з групи, яка складається з:

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -алкілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -алкенілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -арилу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -гетероарилу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -гетероциклілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 - R_7 ;

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -алкілу;

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -алкенілу;

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -арилу;

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -гетероарилу; та

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -гетероциклілу;

R_2 вибраний з групи, яка складається з:

- водню;

- алкілу;

- алкенілу;

- арилу;

- гетероарилу;

- гетероциклілу;

- алкіл-Y-алкілу;

- алкіл-Y-алкенілу;

- алкіл-Y-арил; та

- алкілу або алкенілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з:

-OH;

-галогену;

- $\text{N}(\text{R}_5)_2$;

-CO- $\text{N}(\text{R}_5)_2$;

-CO- C_{1-10} алкілу;

-CO-O- C_{1-10} алкілу;

- N_3 ;

-арилу;

-гетероарилу;

-гетероциклілу;

-CO-арилу; та

-CO-гетероарилу;

кожний R_3 представляє собою $=\text{O}$ або $=\text{S}$;

кожний R_4 незалежно представляє собою алкіл або алкеніл, які можуть перериватися однією або більше -O- групами;

кожний R_5 незалежно представляє собою H або C_{1-10} алкіл;

R_6 представляє собою зв'язок, алкіл або алкеніл, що можуть перериватися однією або більше -O- групами;

R_7 представляє собою H або C_{1-10} алкіл, що можуть перериватися гетероатомом, або R_7 може об'єднуватися з R_5 з утворенням кільця;

R_8 представляє собою H або C_{1-10} алкіл або арилалкіл; або R_4 та R_8 можуть об'єднуватися разом з утворенням кільця;

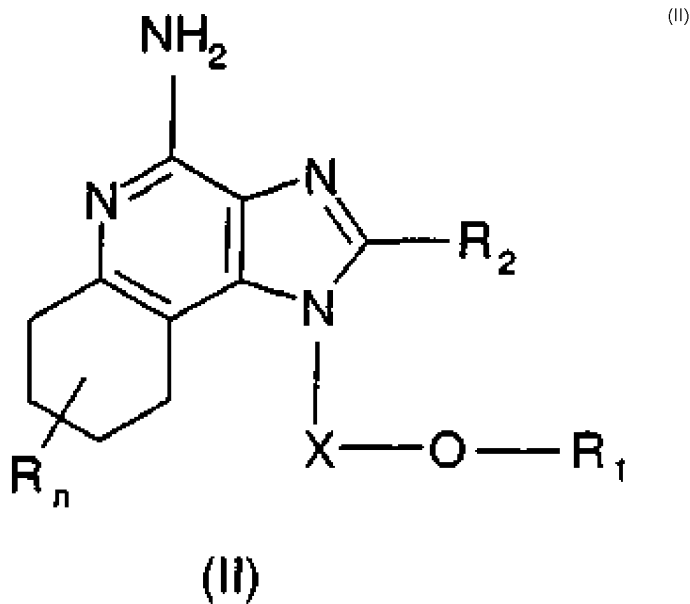
R_9 представляє собою C_{1-10} алкіл, який може об'єднуватися з R_8 з утворенням кільця; кожний Y незалежно представляє собою $-O-$ або $-S(O)_{0-2}$;

Z представляє собою зв'язок, $-CO-$, або $-SO_2-$;

n є числом від 0 до 4; та

кожний присутній R незалежно вибраний з групи, яка складається з C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, гідрокси, галогену та трифторметилу; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Винахід також включає тетрагідрімідазохінолінові сполуки, що несуть етерну групу та залишок сечовини, які містять замісник в положенні 1. Такі тетрагідрімідазохінолінові сполуки представлені Формулою (II):



де: X представляє собою $-CHR_5-$, $-CHR_5$ -алкіл-, або $-CHR_5$ -алкеніл-;

R_1 вибраний з групи, яка складається з:

- $R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -алкілу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -алкенілу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -арилу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -гетероарилу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -гетероциклілу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_5-R_7$;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_9-Z-R_6$ -алкілу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_9-Z-R_6$ -алкенілу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_9-Z-R_6$ -арилу;
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_9-Z-R_6$ -гетероарилу; та
- $R_4-NR_8-CR_3-NR_9-Z-R_6$ -гетероциклілу;

R_2 вибраний з групи, яка складається з:

- водню;
- алкілу;
- алкенілу;
- арилу;
- гетероарилу;
- гетероциклілу;
- алкіл- Y -алкілу;
- алкіл- Y -алкенілу;
- алкіл- Y -арил; та
- алкілу або алкенілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з:
 - OH;
 - галогену;
 - $N(R_5)_2$;
 - CO- $N(R_5)_2$;
 - CO- C_{1-10} алкілу;
 - CO-O- C_{1-10} алкілу;
 - N_3 ;
 - арилу;
 - гетероарилу;
 - гетероциклілу;
 - CO-арилу; та

-CO-гетероарилу;

кожний R₃ представляє собою =O або =S;

кожний R₄ незалежно представляє собою алкіл або алкеніл, які можуть перериватися однією або більше -O- групами;

кожний R₅ незалежно представляє собою H або C₁₋₁₀алкіл;

R₆ представляє собою зв'язок, алкіл або алкеніл, що можуть перериватися однією або більше -O- групами;

R₇ представляє собою H або C₁₋₁₀алкіл, що можуть перериватися гетероатомом, або R₇ може об'єднуватися з R₅ з утворенням кільця;

R₈ представляє собою H або C₁₋₁₀алкіл або арилалкіл; або R₄ та R₈ можуть об'єднуватися разом з утворенням кільця;

R₉ представляє собою C₁₋₁₀алкіл, який може об'єднуватися з R₈ з утворенням кільця; кожний Y незалежно представляє собою -O- або -S(O)₀₋₂;

Z представляє собою зв'язок, -CO-, або -SO₂-;

n є числом від 0 до 4; та

кожний присутній R незалежно вибраний з групи, яка складається з C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, гідрокси, галогену та трифторметилу;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Одержання сполук

Сполуки згідно з винаходом можна одержувати згідно з реакційною схемою I, де R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈. X та n такі, як визначено вище, BOC є трет-бутоксикарбонілом та R₁₁ є Z-R₆-алкілом, Z-R₆-алкенілом, Z-R₆-арилом, Z-R₆-гетероарилом, Z-R₆-гетероциклілом або R₁₁ є R₇, причому R₆, R₇ та Z є такими, як визначено вище.

На етапі (1) реакційної схеми I аміногрупа аміноспирту Формули X захищена за допомогою трет-бутоксикарбонільної групи. Розчин аміноспирту в тетрагідрофурані обробляють за допомогою ди-трет-бутилдикарбонату в присутності основи, такої як гідроксид натрію. Багато аміноспиртів Формули X є комерційно доступними; інші можуть бути приготовлені при використанні відомих способів синтезу.

На етапі (2) реакційної схеми I захищений аміноспирт Формули XI перетворюють на йодид Формули XII. Йод додають до розчину трифенілфосфіну та імідазолу в дихлорметані; потім додають розчин захищеного аміноспирту Формули XI в дихлорметані. Реакцію проводять при кімнатній температурі.

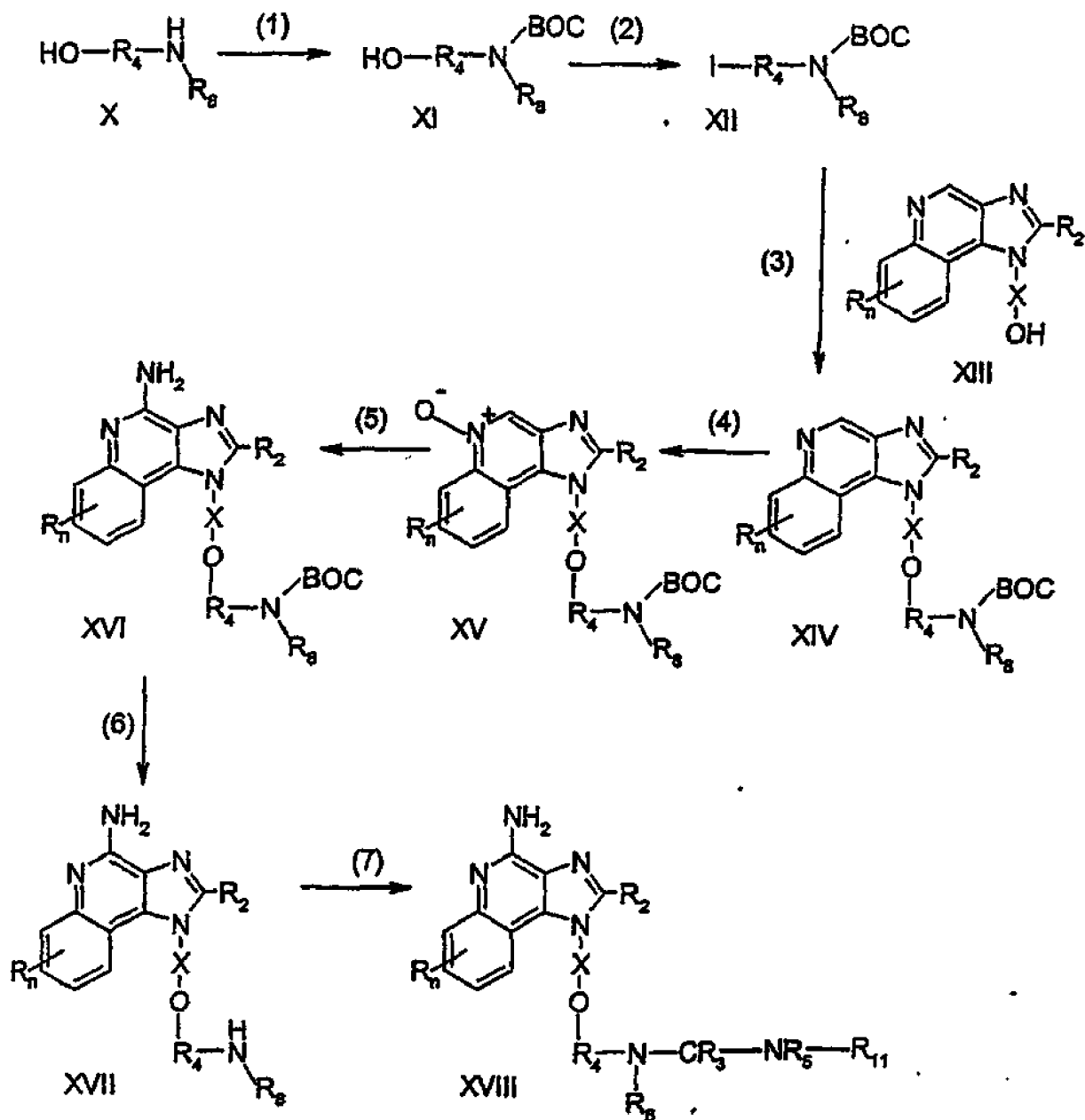
На етапі (3) реакційної схеми I спирт 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-1-іловий спирт Формули XIII алкілюють за допомогою йодиду Формули XII для одержання 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-1-ілового етеру Формули XIV. Спирт Формули XIII реагує з гібридом натрію у прийнятному розчиннику, такому, як N,N'-диметилформамід для утворення алкоксиду. Йодид додають до розчину алкоксиду при кімнатній температурі. Після того, як додання закінчують, проводять перемішування реакційної суміші при підвищеній температурі (~100 °C). Відомо багато сполук Формули XIII, [див., наприклад, Gerster, Патент США №4,689,338]; інші можуть бути легко приготовлені при використанні відомих способів синтезу, [див., наприклад, Gerster, Патент США №5,605,899 та Патент США №5,175,296].

На етапі (4) реакційної схеми I 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-1-іловий етер Формули XIV окиснюють для забезпечення 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-5N-оксиду Формули XV, використовуючи традиційний окиснювальний агент, здатний до утворення N-оксидів. Бажано, коли сполуку Формули XIV у хлороформі окиснюють, використовуючи 3-хлорпероксибензойну кислоту при кімнатній температурі.

На етапі (5) реакційної схеми I 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-5N-оксид формули XV аминують для одержання 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-4-аміну Формули XVI. Етап (5) включає (i) реакцію сполуки Формули XV з ацилюючим агентом, і потім (ii) реакцію продукту з аминуючим агентом. Частина (i) етапу (5) включає реакцію N-оксиду Формули XV з ацилюючим агентом. Прийнятні ацилюючі агенти включають алкіл- або арилсульфоніл хлориди (наприклад, бензолсульфоніл хлорид, метансульфоніл хлорид, п-толуолсульфоніл хлорид). Арилсульфоніл хлориди є бажаними. Пара-толуолсульфоніл хлорид є найбільш бажаним. Частина (ii) етапу (5) включає реакцію продукту частини (i) з надлишком аминуючого агента. Прийнятні аминуючі агенти включають аміак (наприклад, у формі гідроксиду амонію) та солі амонію (наприклад, карбонат амонію, бікарбонат амонію, фосфат амонію). Гідроксид амонію є бажаним. Реакцію переважно виконують шляхом розчинення N-оксиду Формули XV в інертному розчиннику, такому, як дихлорметан або 1,2-дихлоретан при нагріванні у разі необхідності, при доданні аминуючого агента до розчину, при повільному доданні ацилюючого агента. Необов'язково реакцію можна бути проводити у герметичній реакційній колбі для підвищеного тиску при підвищеній температурі (85-100°C).

На етапі (6) реакційної схеми I захисну групу видаляють шляхом гідролізу в кислих умовах для одержання 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-4-аміну Формули XVII. Бажано, коли сполуку Формули XVI обробляють хлористоводневою кислотою/етанолом при кімнатній температурі або при слабкому нагріванні.

На етапі (7) реакційної схеми I 1H-імідазо[4,5-c]хінолін-4-амін Формули XVII перетворюють на сечовину або тіосечовин Формули XVIII при використанні традиційних способів синтезу. Наприклад, сполука Формули XVII може реагувати з ізоціанатом формули R₁₂-N=C=O, де R₁₂ є -R₆-алкілом, -R₆-алкенілом, -R₆-арилом, -R₆-гетероарилом або -R₆-гетероциклілом. Реакцію можна виконувати шляхом додання розчину ізоціанату в прийнятному розчиннику, такому, як дихлорметан або 1-метил-2-піролідінон до розчину сполуки Формули XVII при кімнатній температурі. Альтернативно, сполука Формули XVII може реагувати з тіоізоціанатом формули R₁₂-N=C=S, ацилізоціанатом формули R₁₂-C(O)-N=C=O, сульфоніл ізоціанатом формули R₁₂-S(O₂)-N=C=O або карбамоїлхлоридом формули R₁₃-N-C(O)Cl, де R₁₃ є R₁₂ або R₇. Продукт або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути ізольовані при використанні традиційних способів.



Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані згідно з реакційною схемою II, де R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₁₁, X та n є такими, як визначено вище, а BOC представляє собою трет-бутоксикарбоніл.

На етапі (1) реакційної схеми II аміногрупу аміноспирту Формули XIX захищають за допомогою трет-бутоксикарбонільної групи. Розчин аміноспирту в тетрагідрофурані обробляють дитрет-бутилдикарбонатом у присутності основи, такої, як гідроксид натрію.

Багато спиртів Формули XIX є комерційно доступними; інші можуть бути одержані при використанні відомих способів синтезу.

На етапі (2) реакційної схеми II захищений аміноспирт Формули XX перетворюють до метансульфонату Формули XXI. Розчин сполуки XX у прийнятному розчиннику, такому, як дихлорметан, обробляють хлоридом метансульфонілу у присутності основи, такої, як триетиламін. Реакцію можна проводити при зниженій температурі (0°C).

На етапі (3a) реакційної схеми II метансульфонат Формули XXI перетворюють до азиду Формули XXII. Азид натрію додають до розчину сполуки Формули XXI у прийнятному розчиннику, такому, як N,N-диметилформамід. Реакцію можна проводити при підвищеній температурі (80-100°C).

На етапі (3b) реакційної схеми II сполуку Формули XXII алкілюють за допомогою галогеніду формули Hal-R₈

для забезпечення сполуки Формули XXIII. Для сполук, в яких R₈ є воднем, цей етап опускають. Сполука Формули XXII реагує з гідридом натрію у прийнятному розчиннику, такому, як N,N-диметилформамід або тетрагідрофуран, для утворення аніону і потім поєднують з галогенідом. Реакцію можна проводити при кімнатній температурі.

На етапі (4) реакційної схеми II азид Формули XXII або XXIII відновлюють для одержання аміну Формули XXIV. Бажано, коли відновлення проводять при використанні традиційних гетерогенних каталізаторів гідрування, таких, як паладій на вуглеці. Реакцію можна традиційно проводити в апараті Парра у прийнятному розчиннику, такому, як метанол або ізопропанол.

На етапі (5) реакційної схеми II 4-хлоро-3-нітрохінолін Формули XXV реагує з аміном Формули XXIV для одержання 3-нітрохіноліну Формули XXVI. Реакцію можна проводити шляхом додавання аміну Формули XXIV до розчину сполуки Формули XXV у прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан у присутності основи, такої, як триетиламін. Багато хінолінів Формули XXV є відомими сполуками або можуть бути одержані при використанні відомих способів синтезу, [див., наприклад, Gerster, Патент США №4,689,338] та посилання, які там цитуються.

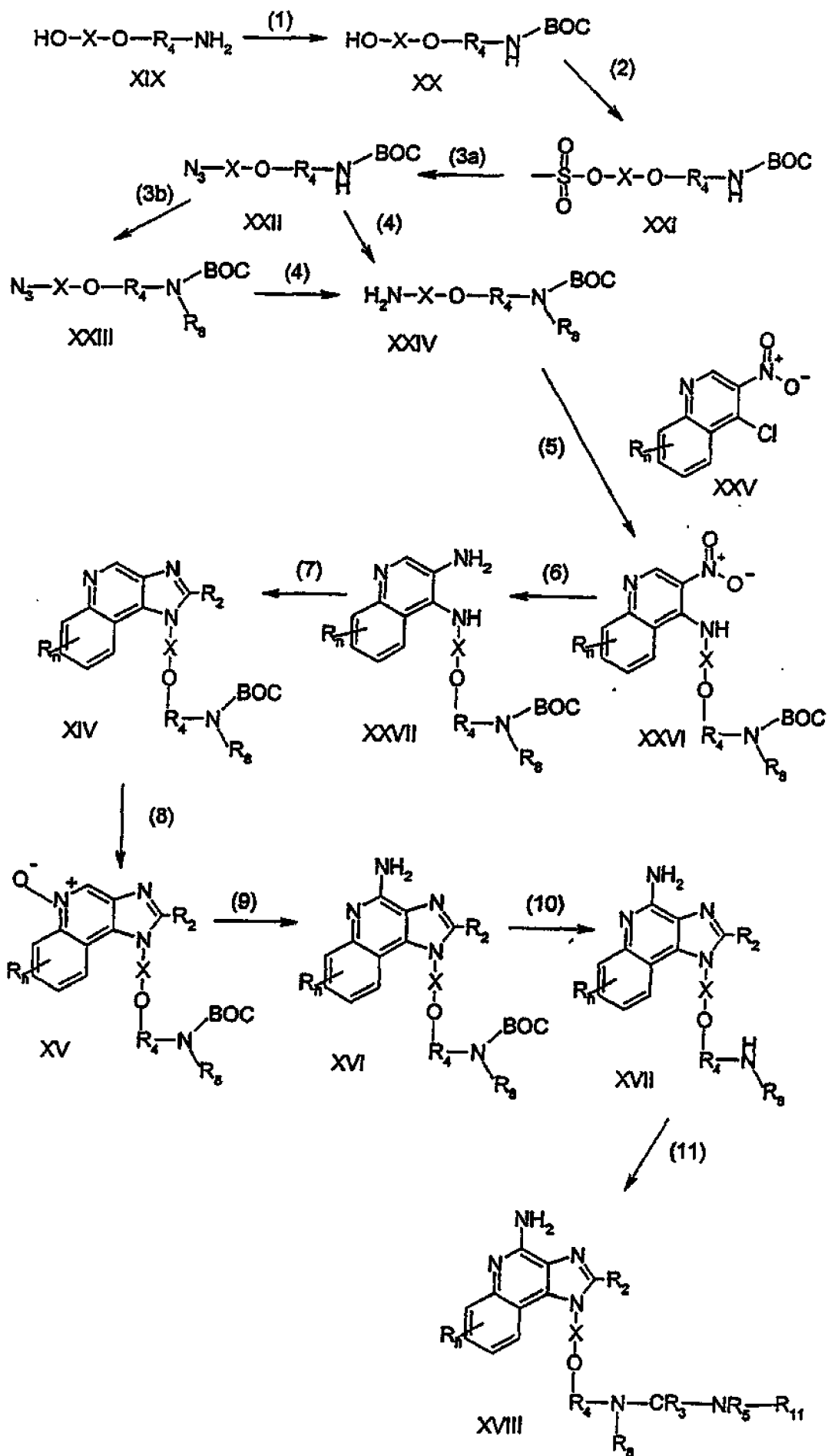
На етапі (6) реакційної схеми II 3-нітрохінолін Формули XXVI відновлюють для одержання 3-амінохіноліну Формули XXVII відновлюють для забезпечення 3-амінохіноліну Формули XXVII. Бажано, коли відновлення проводять при використанні традиційного гетерогенного каталізатора гідрування, такого, як платина на вуглеці. Реакцію можна традиційно проводити в апараті Парра у прийнятному розчиннику, такому, як толуол.

На етапі (7) реакційної схеми II сполука Формули XXVII реагує з карбоною кислотою або її еквівалентом для одержання 1H-імідазо[4,5-c]хіноліну Формули XIV. Прийнятні еквіваленти карбонової кислоти включають ортоестери та 1,1-діалкоксіалкіл алканати. Карбонову кислоту або еквіваленти вибирають так, щоб вони забезпечували бажаний R₂ замісник у сполуці Формули XIV. Наприклад, триетилортоформат буде забезпечувати сполуку, де R₂ представляє собою водень, і триетилортовалерат буде забезпечувати сполуку, де R₂ представляє собою бутіл. Реакцію проводять при відсутності розчинника або в інертному розчиннику, такому, як толуол. Реакція проходить при достатньому нагріванні для відгону будь-якого спирту або води, що утворюються як побічний продукт реакції. Необов'язково можна включати каталітичну кількість гідрохлориду піридину.

Альтернативно, етап (7) можна проводити за допомогою (i) реакції сполуки Формули XXVII з ацилгалідом формули R₂C(O)Cl і потім (ii) циклізації. У частині (i) додають ацилгалід до розчину сполуки Формули XXVII в інертному розчиннику, такому, як ацетонітрил або дихлорметан. Реакцію можна проводити при кімнатній температурі або при зниженій температурі. У частині (ii) продукт частини (i) підігрівують в спиртовому розчиннику у присутності основи. Бажано, коли продукт частини (i) кип'ятять зі зворотним холодильником в етанолі у присутності надлишку триетиламіну або підігрівують з метанолом, насиченим аміаком.

Етапи (8), (9), (10) та (11) виконують тим самим чином, що й етапи (4), (5), (6) та (7) реакційної схеми I.

Реакційна схема II



Сполуки за винаходом можуть бути одержані згідно з реакційною схемою III, де R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₁₁, X

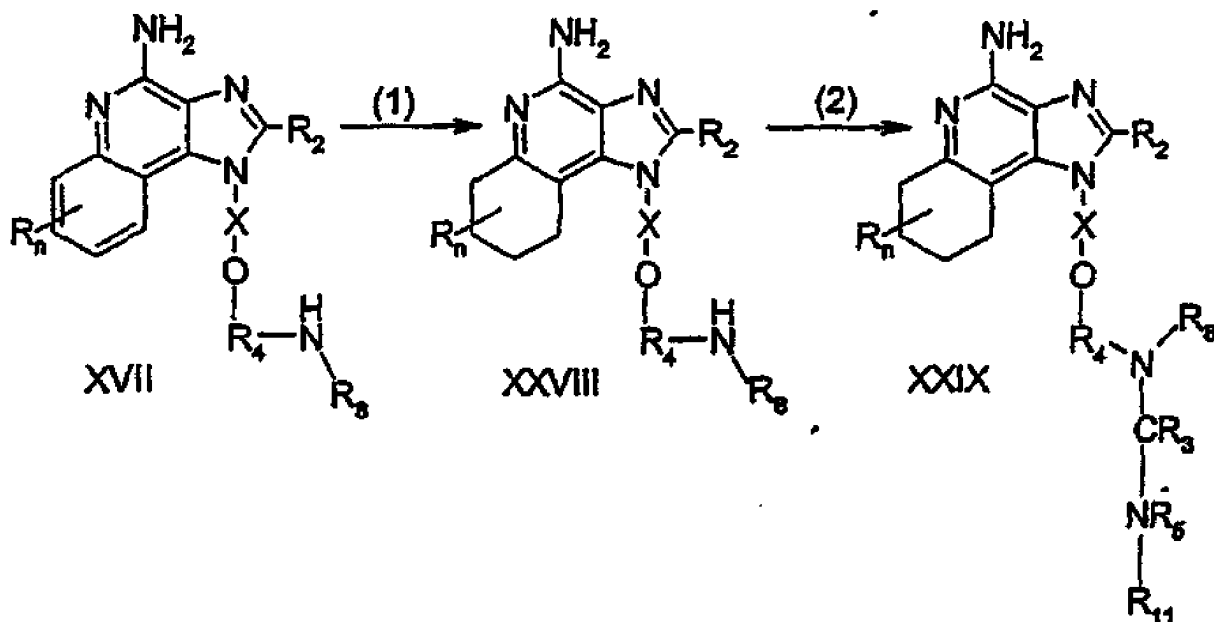
та п є такими, як визначено вище.

На етапі (1) реакційної схеми III 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін Формули XVII відновлюють для одержання 6,7,8,9-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну Формули XXVIII. Бажано, коли відновлення проводять шляхом суспендування або розчинення сполуки Формули XVII у трифтороцтовій кислоті при доданні каталітичної кількості оксиду платини (IV), та потім гідруванні. Реакцію можна легко проводити в апараті Парра.

Етап (2) виконують так само, як і етап (7) реакційної схеми і для одержання 6,7,8,9-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну Формули XXIX. Продукт або фармацевтично прийнятна сіль можуть бути ізольовані при використанні традиційних способів.

Реакційна схема III

Реакційна схема III



Сполуки згідно з винаходом можна також одержувати згідно з реакційною схемою III, де R, R₁, R₂, X та п є такими, як визначено вище.

На етапі (1) реакційної схеми IV 4-хлоро-3-нітрохінолін Формули XXV реагує з аміном формули R₁-O-X-NH₂ для одержання 3-нітрохінолін-4-аміну Формули XXX. Реакцію проводять при доданні аміну до розчину сполуки Формули XXV у прийнятному розчиннику, такому, як хлороформ або дихлорметан, та при необов'язковому нагріванні. Багато хінолінів Формули XXV є відомими сполуками, [див., наприклад, Gerster, Патент США 4,689,338] та посилання, які там цитуються.

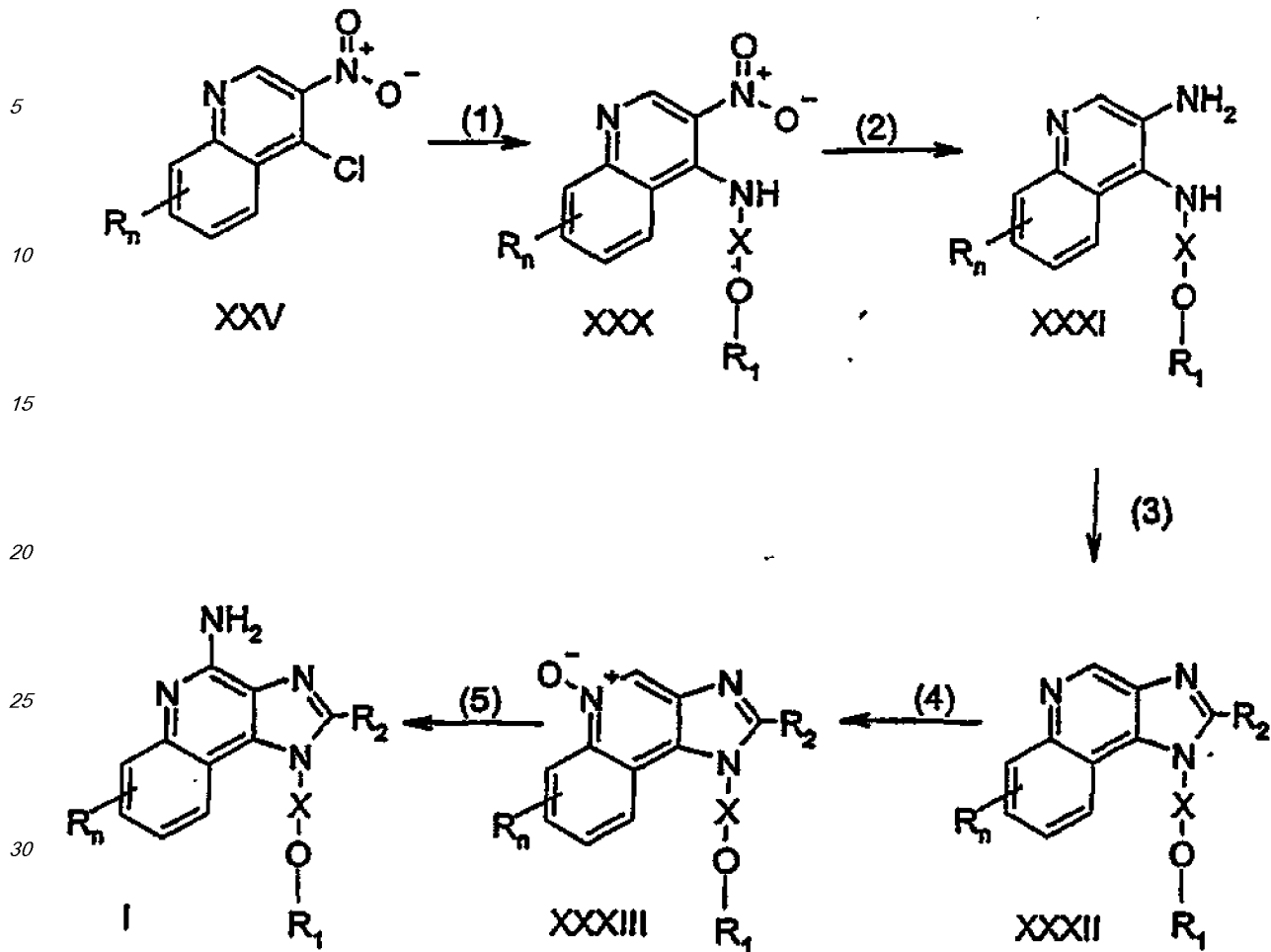
На етапі (2) реакційної схеми IV 3-нітрохінолін-4-амін Формули XXX відновлюють при використанні способу етапу (6) реакційної схеми II для одержання хінолін-3,4-діаміну Формули XXXH.

На етапі (3) реакційної схеми IV хінолін-3,4-діамін Формули XXXI циклізують при використанні способу етапу (7) реакційної схеми II для одержання 1Н-імідазо[4,5-с]хіноліну Формули XXXII.

На етапі (4) реакційної схеми IV 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін Формули XXXII окиснюють, використовуючи спосіб етапу (4) реакційної схеми I для одержання 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-5N-оксиду Формули XXXIII.

На етапі (5) реакційної схеми IV 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-5N-оксид Формули XXXIII амінують, використовуючи спосіб етапу (5) реакційної схеми I для одержання 1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну Формули I. Продукт або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути ізольовані при використанні традиційних способів.

Реакційна схема IV



Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані згідно з реакційною схемою V, де R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₁₁, X та n є такими, як визначено вище.

На етапі (1) реакційної схеми V групу ВОС видаляють із сполуки Формули XIV, використовуючи спосіб етапу (6) реакційної схеми I для одержання 1H-імідазо[4,5-с]хіноліну Формули XXXIV.

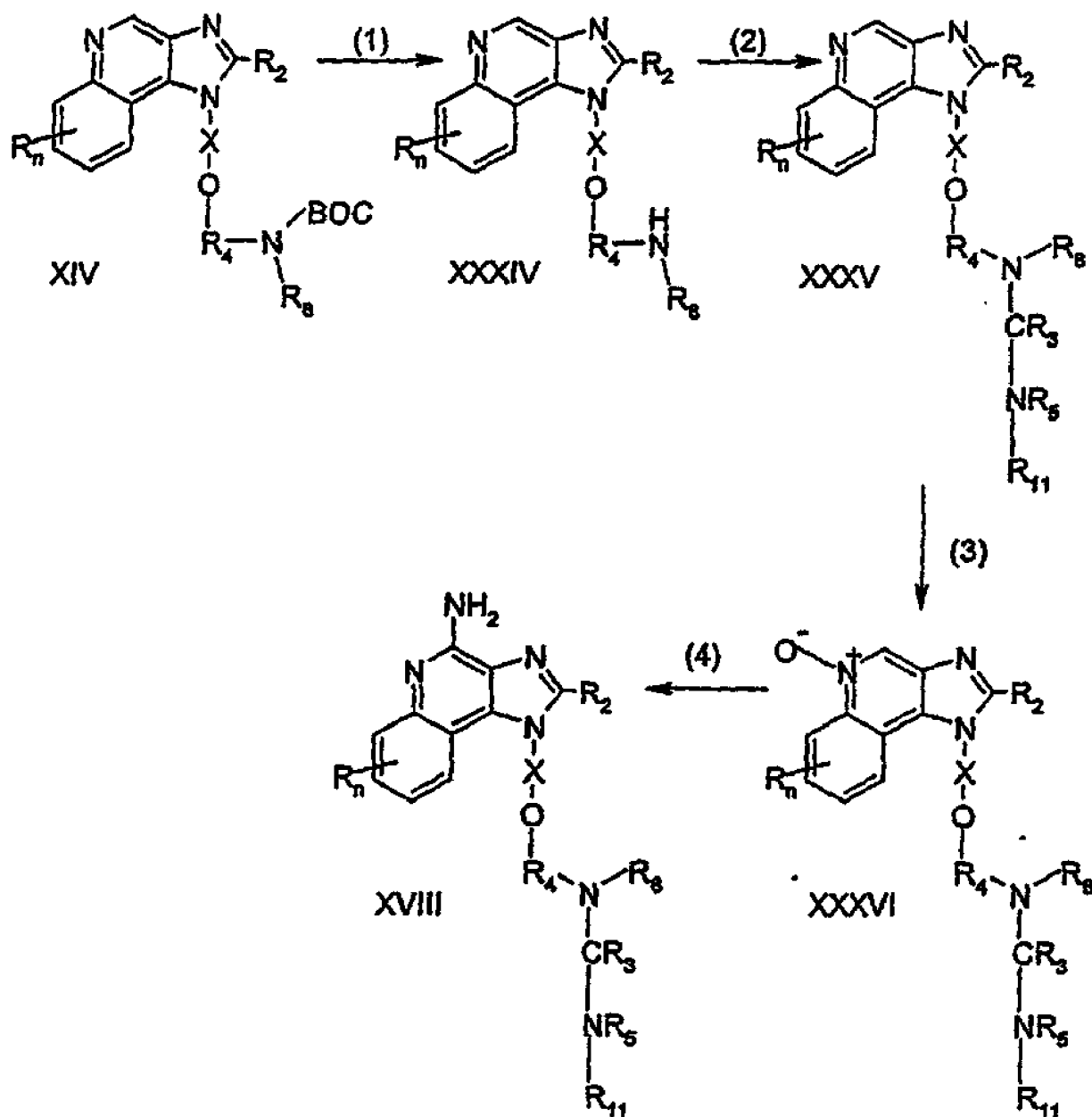
На етапі (2) реакційної схеми V 1H-імідазо[4,5-с]хінолін Формули XXXIV перетворюють до сечовини або тіосечовини Формули XXXV, використовуючи спосіб етапу (7) реакційної схеми I.

На етапі (3) реакційної схеми V 1H-імідазо[4,5-с]хінолін Формули XXXV окиснюють, використовуючи спосіб етапу (4) реакційної схеми I для одержання 1H-імідазо[4,5-с]хінолін-5N-оксиду Формули XXXVI.

На етапі (4) реакційної схеми V 1H-імідазо[4,5-с]хінолін-5N-оксид Формули XXXVI амінують, використовуючи спосіб етапу (5) реакційної схеми I для одержання 1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну Формули XVIII. Продукт або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути ізольовані традиційними способами.

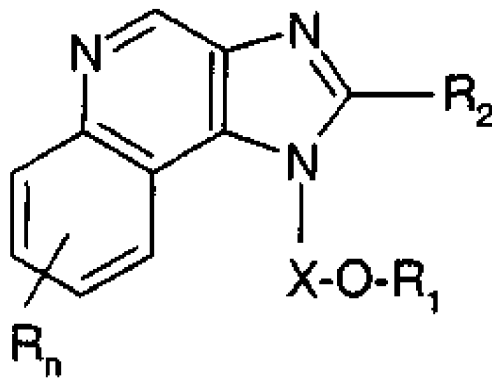
Реакційна схема V

Реакційна схема V



Винахід також забезпечує нові сполуки, корисні як проміжні сполуки при синтезі сполук Формул (I) та (II). Ці проміжні сполуки мають структурні Формули (III) та (IV), що описані більш детально нижче.

Один клас проміжних сполук має формулу (III):



(III)

де: X представляє собою $-\text{CHR}_5-$, $-\text{CHR}_5$ -алкіл-, або $-\text{CHR}_5$ -алкеніл-;

R_1 вибраний з групи, яка складається з:

- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -алкілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -алкенілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -арилу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -гетероарилу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 -Z- R_6 -гетероциклілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_5 - R_7 ;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -алкілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -алкенілу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -арилу;
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -гетероарилу; та
- R_4 - NR_8 - CR_3 - NR_9 -Z- R_6 -гетероциклілу;

R_2 вибраний з групи, яка складається з:

- водню;
- алкілу;
- алкенілу;
- арилу;
- гетероарилу;
- гетероциклілу;
- алкіл- Y -алкілу;
- алкіл- Y -алкенілу;
- алкіл- Y -арил; та
- алкілу або алкенілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з:

- OH;
- галогену;
- $\text{N}(\text{R}_5)_2$;
- CO- $\text{N}(\text{R}_5)_2$;
- CO- C_{1-10} алкілу;
- CO-O- C_{1-10} алкілу;
- N_3 ;
- арилу;
- гетероарилу;
- гетероциклілу;
- CO-арилу; та
- CO-гетероарилу;

кожний R_3 представляє собой $=\text{O}$ або $=\text{S}$;

кожний R_4 незалежно представляє собою алкіл або алкеніл, які можуть перериватися однією або більше -O- групами;

кожний R_5 незалежно представляє собою H або C_{1-10} алкіл;

R_6 представляє собою зв'язок, алкіл або алкеніл, що можуть перериватися однією або більше -O- групами;

R_7 представляє собою H або C_{1-10} алкіл, що можуть перериватися гетероатомом, або R_7 може об'єднуватися з R_5 з утворенням кільця;

R_8 представляє собою H або C_{1-10} алкіл або арилалкіл; або R_4 та R_8 можуть об'єднуватися разом з утворенням кільця;

R_9 представляє собою C_{1-10} алкіл, який може об'єднуватися з R_8 з утворенням кільця; кожний Y незалежно

представляє собою -O- або -S(O)₀₋₂-;

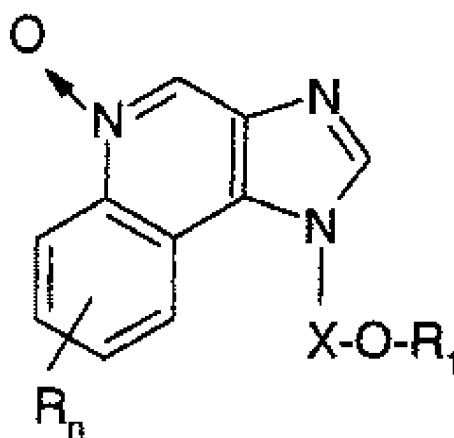
Z представляє собою зв'язок, -CO-, або -SO₂-;

n є числом від 0 до 4; та

кожний присутній R незалежно вибраний з групи, яка складається з C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, гідрокси, галогену та трифторметилу;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Інший клас проміжних сполук представляє собою імідазохінолін-N-оксидні сполуки Формули (IV):



(IV)

де: X представляє собою -CHR₅-, -CHR₅-алкілен-, або -CHR₅-алкенілен-;

R₁ вибраний з групи, яка складається з:

-R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-алкілу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-алкенілу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-арилу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-гетероарилу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-гетероциклілу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₅-R₇;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-алкілу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-алкенілу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-арилу;

-R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-гетероарилу; та

-R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-гетероциклілу;

кожний R₄ незалежно представляє собою алкіл або алкеніл, які можуть перериватися однією або більше -O- групами;

кожний R₅ незалежно представляє собою H або C₁₋₁₀алкіл;

R₆ представляє собою зв'язок, алкіл або алкеніл, що можуть перериватися однією або більше -O- групами;

R₇ представляє собою H або C₁₋₁₀алкіл, що можуть перериватися гетероатомом, або R₇ може об'єднуватися з R₅ з утворенням кільця;

R₈ представляє собою H або C₁₋₁₀алкіл або арилалкіл; або R₄ та R₈ можуть об'єднуватися разом з утворенням кільця;

R₉ представляє собою C₁₋₁₀алкіл, який може об'єднуватися з R₈ з утворенням кільця;

n є числом від 0 до 4; та

кожний присутній R незалежно вибраний з групи, яка складається з C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, галогену та трифторметилу;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Як такі, що використовуються у контексті даної заявки, терміни "алкіл", "алкені" та префікс „алк-“ включають як нерозгалужений ланцюг, так і розгалужені ланцюгові групи або циклічні групи, наприклад, циклоалкіл та циклоалкеніл. Якщо не вказано інше, ці групи містять від 1 до 20 атомів вуглецю, з алкенільними групами, що містять від 2 до 20 атомів вуглецю. Переважні групи мають загалом до 10 атомів вуглецю. Циклічні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними і переважно мають від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Типові циклічні групи включають циклопропіл, циклопропілметил, цикlopентил, циклогексил та адамантил.

Крім того, алкільні та алкенільні частини -X-груп можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, при цьому замісники вибрані з груп, що містять алікіл, алкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, арилалкіл, гетероарилалкіл та гетероцикліл алкіл.

Термін "гало алкіл" включає групи, які є заміщеними одним або більше атомами галогену, включаючи

перфторовані групи. Це також дійсно для груп, які включають префікс “гало-”. Прикладами прийнятних галоалкільних груп є хлорметил, трифторметил, тощо.

Термін “арил”, як такий, що використовується у даній заявці, включає карбоциклічні ароматичні кільця або кільцеві системи. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, біфеніл, флуореніл та інденіл. Термін “гетероарил” включає ароматичні кільця або кільцеві системи, що містять принаймні одне кільце гетероатомів (наприклад, O, S, N). Прийнятні гетероарильні групи включають фурил, тієніл, піридил, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, ізоіндоліл, тριαзоліл, піроліл, тетразоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, карбазоліл, бензоксазоліл, піримідиніл, бензімідазоліл, хіноксалиніл, бензотіазоліл, нафтиридиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, пуриніл, хіназолініл і т.п.

“Гетероциклі” включає неароматичні кільця або кільцеві системи, що містять, принаймні, один кільцевий гетероатом (наприклад, O, S, N) та включають усі повністю заміщені або частково заміщені похідні вказаних вище гетероарильних груп. Типові гетероциклічні групи включають піролідініл, тетрагідрофураніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, тощо. Арильні, гетероарильні та гетероциклільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, алкокси, алкілтію, галоалкілу, галоалкокси, галоалкілтію, галогену, нітро, гідрокси, меркапто, ціано, карбокси, формілу, арилу, арилокси, арилтію, арилалкокси, арилалкілтію, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарилтію, гетероарилалкокси, гетероарилалкілтію, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероциклілу, гетероциклоалкілу, алкілкарбонілу, алкенілкарбонілу, алкоксикарбонілу, галоалкілкарбонілу, галоалкоксикарбонілу, алкілтіюкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, арилоксикарбонілу, гетероарилоксикарбонілу, арилтіюкарбонілу, гетероарилтіюкарбонілу, алканоліокси, алканолітію, алканоліламіно, арилкарбонілокси, арилкарбонілтію, алкіламіносальфонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, арилдiazинілу, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, алкілкарбоніламіно, алкенілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, арилалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, алкенілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, арилалкілсульфоніламіно, гетероарилсульфоніламіно, гетероарилалкілсульфоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, алкеніламінокарбоніламіно, ариламінокарбоніламіно, арилалкіламінокарбоніламіно, гетероариламінокарбоніламіно, гетероарилалкіламінокарбоніламіно та, у випадку гетероциклілу, оксо. Якщо будь-які інші групи ідентифіковані, як такі, що “заміщені” або “необов'язково заміщені”, то ці групи можуть також бути заміщені одним або більше вказаними вище замісниками.

Певні замісники є особливо бажаними. Наприклад, бажані R_1 групи включають $-R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -алкіл та $-R_4-NR_8-CR_3-NR_5-Z-R_6$ -арил, де алкільна та арильна групи можуть бути незаміщені або заміщені; R_4 бажано є етиленом або n-бутиленом або R_4 та R_8 зв'язані, утворюючи кільце. Бажано, коли жодний з R замісників не присутній (тобто, n дорівнює 0). Переважні R_2 групи включають водень, алкільні групи, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю (тобто, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил, ізобутил та циклопропілметил), метоксietил та етоксиметил. Для заміщених груп, таких, як заміщені алкільні або заміщені арильні групи, бажані замісники включають галоген, нітрil, метокси, метилтію, трифторметил та трифторметокси. Один або більше цих бажаних замісників, в разі присутності, можуть бути присутніми у сполуках згідно з винаходом у будь-якій комбінації.

Винахід включає сполуки, описані у даній заявці у формі будь-яких прийнятних солей, включаючи ізомери (наприклад, діастереомери та енантіомери), солі, сольвати, поліморфні форми, тощо. Зокрема, якщо сполуки є оптично активними, винахід конкретно включає кожний енантіомерів сполуки, а також рацемічні суміші енантіомерів.

Фармацевтичні композиції та біологічна активність

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом містять терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом, як описано вище, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Термін “терапевтично ефективна кількість” означає кількість сполуки, достатню для індукції терапевтичного ефекту, такого, як індукція цитокінів, протипухлинна активність та/або антивірусна активність. Незважаючи на те, що точна кількість активної сполуки, що використовується у фармацевтичній композиції згідно з винаходом буде варіювати в залежності від факторів, що відомі спеціалісту у даній галузі, такі, як фізична та хімічна природа сполуки, природа носія, прописаний режим дозування, передбачається, що композиції згідно з винаходом будуть містити достатню кількість активного інгредієнту для забезпечення дози від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мкг/кг до приблизно 5мг/кг сполуки для пацієнта. Можуть використовуватися будь-які традиційні дозовані форми, такі, як таблетки, продовгуваті таблетки, парентеральні композиції, сиропи, креми, мазі, аерозольні композиції, трансдермальні пластирі, трансмукозальні пластирі, тощо.

Сполуки згідно з винаходом можуть вводитися як єдиний терапевтичний агент в режимі лікування, або сполуки згідно з винаходом можуть вводитися у комбінації ще з одним іншим або з іншими активними агентами, включаючи додаткові модифікатори імунної відповіді, антивірусні агенти, антибіотики, тощо.

Було показано, що сполуки згідно з винаходом індують продукцію певних цитокінів в експериментах, проведених згідно з набором тестів, що представлені нижче. Ці результати показують, що сполуки є корисними як модифікатори імунної відповіді, які модулюють імунну відповідь багатьма різними шляхами, і це робить їх корисними при лікуванні цілого ряду розладів.

Цитокіни, продукція яких може індукуватися шляхом введення сполук згідно з винаходом, в загальному випадку включають інтерферон-A (IFN-A) та/або фактор некрозу пухлин A (TNF-A), а також деякі інтерлейкіни

(IL). Цитокіни, біосинтез яких може індукуватися сполуками за винаходом, включають IFN-A, TNF-A, IL-1, IL-6, IL-10 та IL-12 та різноманітність інших цитокінів. Серед інших впливів ці та інші цитокіни можуть інгібувати вірусну продукцію та ріст пухлинних клітин, що робить ці сполуки корисними при лікуванні вірусних захворювань та пухлин. Згідно з цим винахід забезпечує спосіб індукції біосинтезу цитокінів у тварин, що передбачає введення ефективної кількості сполуки або композиції за винаходом тварині.

Окремі сполуки за винаходом були виявлені як такі, що переважно індукують експресію IFN-A в популяції гематопоетичних клітин, таких, як РВМС (мононуклеарні клітини периферійної крові), що містять рDC2 клітини (попередники дендритних клітин типу 2) без супутньої продукції значних рівнів запальних цитокінів.

У доповнення до здатності індукувати продукцію цитокінів сполуки згідно з винаходом викликають інші аспекти природженої імунної відповіді. Наприклад, може бути стимульована активність природних клітин-кілерів, ефект, який може виникати завдяки індукції цитокінів. Сполуки можуть також активувати макрофаги, які, у свою чергу, стимулюють секрецію оксиду азоту та продукцію додаткових цитокінів. Крім того, сполуки можуть викликати проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів.

Сполуки за винаходом також можуть мати вплив на набуту імунну відповідь. Наприклад, незважаючи на те, що не передбачається існування будь-якого безпосереднього впливу на Т-клітини або безпосередню індукцію цитокінів Т-клітин, продукція цитокіну IFN-Г Т-хелперами типу 1 (Th1) індукується опосередковано і продукція цитокінів IL-4, IL-5 та IL-13 інгібується при введенні сполук згідно з винаходом. Ця активність означає, що сполуки є корисними при лікуванні захворювань, при яких підвищення Th1 відповіді та/або зниження Th2 відповіді є бажаним. З огляду на здатність сполук за винаходом інгібувати Th2 імунну відповідь, сполуки, як очікується, будуть корисними при лікуванні atopічних захворювань, наприклад, atopічного дерматиту, астми, алергії, алергічного риніту; системної еритематозної вовчанки; як вакцинний ад'ювант для імунітету, опосередкованого клітинами; та можливі як засіб для лікування рецидивуючих грибкових захворювань та хламідій.

Модифікуючі впливи на імунну відповідь цих сполук роблять їх корисними при лікуванні широкої різноманітності станів. Завдяки їх здатності індукувати продукцію цитокінів таких, як IFN-A та/або TNF-A, сполуки є особливо корисними при лікуванні вірусних захворювань та раку. Ця імуномодуюча активність передбачає, що сполуки згідно з винаходом є корисними при лікуванні захворювань таких, як, але не обмежуються, вірусні захворювання, включаючи генітальні бородавки, звичайні бородавки, підошвенні бородавки, гепатит В, гепатит С, вірус звичайного герпесу типу 1 та типу 2, контагіозний молюск, віспа, особливо, натуральна віспа, ВІЧ, ЦМВ, вітряна віспа, риновірус, аденовірус, вірус грипу та парагрипу, інтраепітеліальні неоплазії, такі, як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, папіломавірус людини (HPV) та асоційовані неоплазії, грибкові захворювання, наприклад, кандидоз, аспергілез та криптококовий менінгіт, неопластичні захворювання, наприклад, карцинома базальних клітин, лейкемія ворсинчастих клітин, саркома Капоші, карцинома ниркових клітин, карцинома лускатих клітин, мієлогенна лейкемія, множинна мієлома, меланома, лімфома не Ходжкіна, шкірна Т-клітинна лімфома, та інші види раку, паразитарні захворювання, наприклад, пневмоцистис карнії, криптоспоридіоз, гістоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомна інфекція та лешманіоз, бактеріальні інфекції, наприклад, туберкульоз та мікобактеріум авіум. Додаткові захворювання або стани, які можуть лікуватися при використанні сполук за винаходом, включають актинічний кератоз, екзему, еозинофілію, есенціальну тромбоцитемію, проказу, розсіяний склероз, синдром Оммена, дисковидну вовчанку, захворювання Бовена, бовеноїдний папулез, гніздну alopecію, інгібування утворення рубців після хірургічного втручання та інших типів шрамів після хірургічного втручання. Крім того, ці сполуки можуть покращувати або стимулювати заживлення ран, включаючи хронічні рани. Сполуки можуть бути корисними при лікуванні опортуністичних інфекцій та пухлин, що виникають після пригнічення імунітету, опосередкованого клітинами, наприклад, у пацієнтів, яким вживляють трансплантат, ракових хворих та пацієнтів, хворих на ВІЧ.

Кількістю сполуки, ефективною для індукції біосинтезу цитокінів, є кількість, що достатня для того, щоб викликати продукцію певної кількості одного або більше цитокінів, таких, як IFN-A, TNF-A, IL-1, IL-6, IL-10 та IL-12, одним або більше типами клітин, таких як моноцити, макрофаги, дендритні клітини та В-клітини, що збільшується понад вихідного рівня цих цитокінів. Точна кількість буде варіювати в залежності від факторів, що відомі у галузі техніки, але очікується, що це буде доза від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мг/кг до приблизно 5мг/кг. Кількість, ефективна для лікування або інгібування вірусної інфекції, є кількістю, що буде спричинювати зменшення одного або більше проявів вірусної інфекції, таких як вірусні пошкодження, вірусне навантаження, швидкість продукції вірусу та смертність у порівнянні з необробленими контрольними тваринами. Точна кількість буде варіювати в залежності від факторів, що відомі у галузі техніки, але очікується, що доза складає від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, бажано від приблизно 10мг/кг до приблизно 5мг/кг. Кількість сполуки, ефективна для лікування неопластичного стану, є кількістю, що буде спричинювати зменшення розміру пухлини або кількості пухлинних локусів. З іншого боку точна кількість буде варіювати в залежності від факторів, що відомі у даній галузі, але очікується, що доза буде складати від приблизно 100нг/кг до приблизно 50мг/кг, переважно від приблизно 10мг/кг до приблизно 5мг/кг.

Винахід також описується наступними прикладами, які призначені тільки для ілюстрації і не призначені для обмеження будь-яким чином.

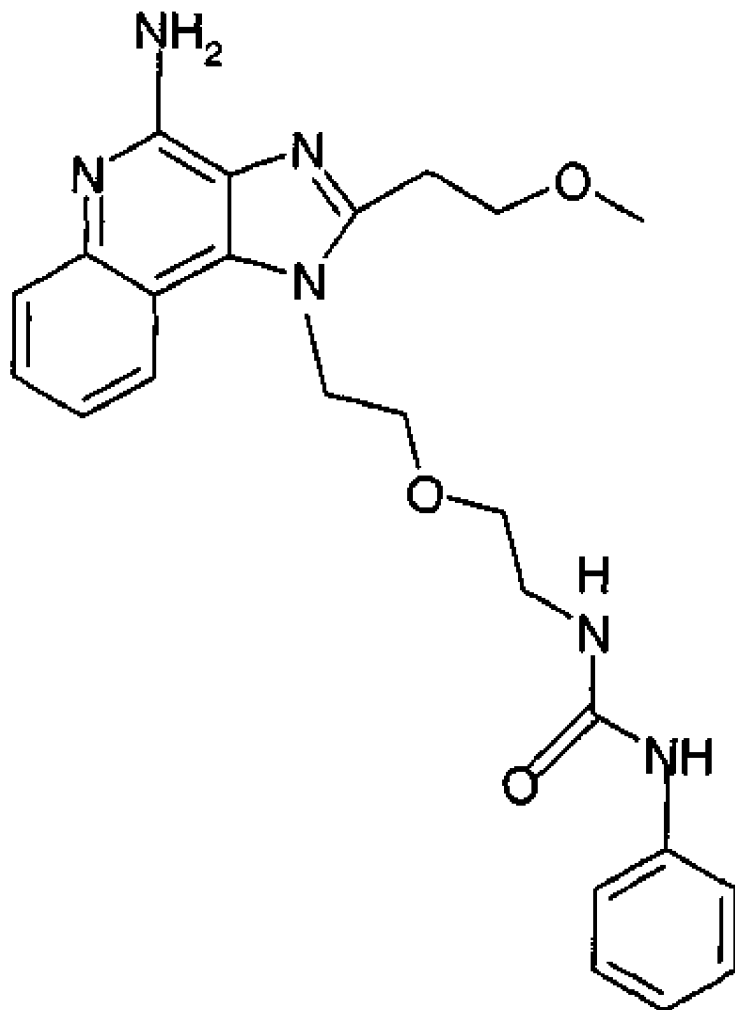
У прикладах, що наведені нижче деякі з сполук очищають при використанні напівпрепаративного ВЕРХ. Використовували автоматичну систему очистки Waters Fraction Lynx. Фракції напівпрепаративної ВЕРХ аналізували при використанні Micromass LC-TOFMS та прийнятні фракції поєднували та випарювали за допомогою центрифугування для одержання трифторацетатної солі бажаної сполуки. Структури підтверджували

за допомогою ^1H ядерного магнітного резонансу.

Колонка: Phenomenex Luna C18(2), 10×50 мм, розмір частинок 5 мікрон, розмір пор 100А, швидкість витікання: 25мл/хв.; градієнт елюювання від 5 до 65% В протягом 4 хвилин, потім від 65 до 95% В протягом 0,1хв., потім витримували при 95% В протягом 0,4хв., коли А=0,05% трифтороцтової кислоти/вода та В=0,05% трифтороцтової кислоти/ацетонітрил, збір фракцій проводять за допомогою мас-селективного запуску.

Приклад 1

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксietил)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил)-N'-фенілсечовина



Частина А

Розчин 2-(2-аміноетокси)етанолу (29,0г, 0,276моль) в 180мл тетрагідрофурану (ТГФ), під N_2 охолоджували до температури 0°C та обробляли за допомогою 140мл 2N розчину NaOH . Розчин дитрет-бутил дикарбонату (60,2г, 0,276моль) в 180мл ТГФ потім додавали по краплях протягом 1 години до розчину, який швидко перемішували. Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 18 годин. ТГФ потім видаляли під зниженим тиском, а гідророзчин, що залишився, доводили до рН3 шляхом додавання 150мл 1M розчину H_2SO_4 . Гідророзчин екстрагували за допомогою етилацетату (300мл, 100мл) і поєднані органічні шари промивали за допомогою H_2O (2X) та насиченого розчину хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання трет-бутил 2-(2-гідроксietокси)етилсарбамату як безбарвної олії (47,1г).

Частина В

Розчин трет-бутил-2-(2-гідроксietокси)етилсарбамату, що швидко перемішується (47,1г, 0,230моль), в 1л безводного CH_2Cl_2 охолоджували до температури 0°C в атмосфері N_2 та обробляли триетиламіном (48,0мл, 0,345моль). Метансульфоніл хлорид (19,6мл, 0,253моль) потім додавали по краплях протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 22 годин. Реакцію зупиняли шляхом додавання 500мл насиченого розчину NaHCO_3 та органічний шар відокремлювали. Органічну фазу потім промивали за допомогою H_2O (3×500 мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 2-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси}етилметансульфонату як коричневої олії (63,5г).

Частина С

Перемішаний розчин 2-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етокси}етилметансульфонату (63,5г, 0,224моль) у 400мл N,N-диметилформаміду (ДМФ) обробляли за допомогою NaN_3 (16,1г, 0,247моль) та реакційну суміш підігрівали до 90°C під N_2 . Через 5 годин суміш охолоджували до кімнатної температури та обробляли 500мл

холодної H₂O. Реакційну суміш потім екстрагували за допомогою Et₂O (3×300мл) Поєднані органічні екстракти промивали за допомогою H₂O (4×100мл) та насиченим розчином хлориду натрію (2×100мл). Органічну частину висушували над MgSO₄ та концентрували для одержання 52,0г трет-бутил 2-(2-азидоетокси)етилкарбамату як світло-коричневої олії.

Частина D

Розчин трет-бутил-2-(2-азидоетокси)етилкарбамату (47,0г, 0,204моль) у MeOH обробляли 4г 10% Pd на вуглєці та струшували під H₂ (3кг/см²) протягом 24 годин. Розчин потім фільтрували через целітову м'яку прокладку та концентрували для одержання 35,3г сирового трет-бутил-2-(2-аміноетокси)етилкарбамату як безбарвної рідини, що може використовуватися без подальшої очистки.

Частина E

Перемішаний розчин 4-хлоро-3-нітрохінолін (31,4г, 0,151моль) в 500мл безводного CH₂Cl₂ під N₂ обробляли триетиламіном (43мл, 0,308моль) та трет-бутил-2-(2-аміноетокси)етилкарбаматом (0,151моль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш промивали H₂O (2×300мл) та насиченим розчином хлориду натрію (300мл). Органічну частину висушували над Na₂SO₄ та концентрували для одержання яскраво жовтої твердої речовини. Перекристалізація з етилацетату/гексану давала 43,6г трет-бутил-2-{2-[(3-нітрохінолін-4-іл)аміно]етокси}етилкарбамату у вигляді яскраво жовтих кристалів.

Частина F

Розчин трет-бутил-2-{2-[(3-нітрохінолін-4-іл)аміно]етокси}етилкарбамату (7,52г, 20,0ммоль) в толуолі оброблювали 1,5г 5% Pt на вуглєці та струшували під H₂ (3кг/см²) протягом 24 годин. Розчин потім фільтрували через целітову м'яку прокладку та концентрували для одержання 6,92г сирового трет-бутил-2-{2-[(3-амінохінолін-4-іл)аміно]етокси}етилкарбамату як жовтого сиропу.

Частина G

Розчин трет-бутил-2-{2-[(3-амінохінолін-4-іл)аміно]етокси}етилкарбамату (10,2г, 29,5ммоль) в 250мл безводного CH₂Cl₂ охолоджували до 0°C та оброблювали триетиламіном (4,18мл, 30,0ммоль). Метоксипропіоніл хлорид (3,30мл, 30,3ммоль) потім додавали по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш потім підігрівали до кімнатної температури і перемішували продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш потім концентрували під зниженим тиском для одержання твердої речовини оранжевого кольору. Цю речовину розчиняли в 250мл EtOH і додавали 12,5мл триетиламіну. Суміш потім підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником та перемішували під N₂ протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували до осушення під зниженим тиском та обробляли 300мл Et₂O. Суміш потім фільтрували і фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання коричневої твердої речовини. Тверду речовину потім розчиняли у 200мл гарячого MeOH і оброблювали за допомогою активованого деревного вугілля. Гарячий розчин потім фільтрували та концентрували для одержання 11,1г трет-бутил 2-{2-[2-(2-метоксіетил)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етилкарбамату як жовтого сиропу.

Частина H

Розчин 2-{2-[2-(2-метоксіетил)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси} етилкарбамату (10,22г, 24,7ммоль) в 250мл CHCl₃ оброблювали за допомогою 3-хлоропероксибензойної кислоти (MCPBA, 77%, 9,12г, 40,8ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш потім промивали за допомогою 1%-ного розчину Na₂CO₃ (2×75мл) та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували для одержання 10,6г трет-бутил-2-{2-[2-(2-метоксіетил)-5-оксидо-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етилкарбамату як оранжевої піни, яку використовували без подальшої очистки.

Частина I

Розчин трет-бутил-2-{2-[2-(метоксіетил)-5-оксидо-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етилкарбамату (10,6г, 24,6ммоль) в 100мл 1,2-дихлоретану підігрівали до 60°C та обробляли за допомогою 10мл концентрованого розчину NH₄OH. До швидко перемішаного розчину додавали твердий п-толуолсульфоніл хлорид (7,05г, 37,0ммоль) протягом періоду часу 10 хвилин. Реакційну суміш потім обробляли за допомогою додаткового 1мл концентрованого розчину NH₄OH і потім герметично закупорювали у ємностях високого тиску і нагрівання продовжували 2 години. Реакційну суміш потім охолоджували та обробляли 100мл CHCl₃. Реакційну суміш потім промивали за допомогою H₂O, 1%-ного розчину Na₂CO₃ (2X) і насиченого розчину хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na₂SO₄ і концентрували для одержання 10,6г трет-бутил-2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етилкарбамату як коричневої піни.

Частина J

Трет-бутил 2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етилкарбамат (10,6г, 24,6ммоль) обробляли за допомогою 75мл 2М HCl в EtOH і суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні. Через 1,5 годин реакційну суміш охолоджували та фільтрували для одержання липкої речовини. Цю речовину промивали EtOH та Et₂O та висушували під вакуумом для одержання гідрохлоридної солі як світло-коричневої твердої речовини. Вільну основу одержували шляхом розчинення гідрохлоридної солі в 50мл H₂O та обробкою за допомогою 10%-ного розчину NaOH. Водну суспензію потім концентрували до осушення та залишок обробляли CHCl₃. Одержані солі потім видаляли шляхом фільтрації та фільтрат концентрували для одержання 3,82г 1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-(2метоксіетил)-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну як жовто-коричневого порошку.

MS 330(M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,10 (д, J=8,1Гц, 1H); 7,66 (д, J=8,2Гц 1H); 7,40 (м, 1H), 7,25 (м, 1H);

6,88 (шс, 2H); 4,78 (т, J=5,4Гц, 2H); 3,89 (т, J=4,8Гц, 2H); 3,84 (т, J=6,9Гц, 2H); 3,54 (т, J=5,4Гц, 2H); 3,31 (с, 3H); 3,23 (т, J=6,6Гц, 2H); 2,88 (т, J=5,3Гц, 2H).

Частина К

1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (750мг, 2,28моль) розчиняли в 30мл безводного CH_2Cl_2 та охолоджували до 0°C під N_2 . Реакційну суміш потім оброблювали за допомогою феніл ізоціанату (247мкл, 2,28ммоль) та Et_2N (0,64мл, 4,56ммоль) та нагрівали повільно до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш концентрували під зниженим тиском для одержання твердої речовини жовтого кольору. Жовту тверду речовину розчиняли в мінімальній кількості CH_2Cl_2 та EtOAc додавали доти, поки розчин не помутнів. Суміш поміщали у морозильну камеру на ніч та отримували білі кристали. Кристали ізолювали шляхом фільтрації та висушували під вакуумом для одержання 126мг N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-1-іл]етокси)етил)-N'-фенілсечовини. Точка плавлення $171,0-174,0^\circ\text{C}$;

MS 449 (M+H)⁺;

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 8,50 (с, 1H); 8,05 (l, J=7,7Гц, 1H); 7,62 (l, J=8,8Гц, 1H); 7,44-7,18 (м, 3H); 7,27-7,18 (м, 3H); 6,88 (т, J=7,3Гц, 1H); 6,54 (с, 2H); 6,12 (т, J=5,5Гц, 2H); 4,76 (т, J=4,8Гц, 2H); 3,88 (т, J=5,3Гц, 2H); 3,81 (т, J=6,7Гц, 2H); 3,40 (т, J=6,0Гц, 2H); 3,28 (с, 3H); 3,25-3,14 (м, 4H);

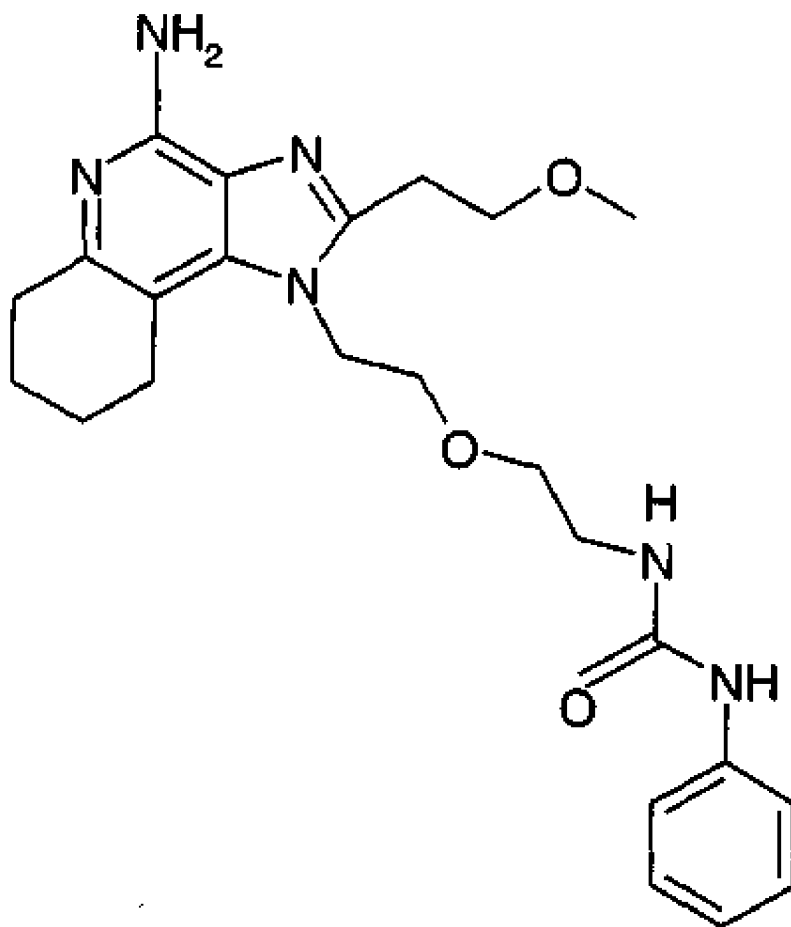
^{13}C (75МГц, DMSO-d_6): δ 155,5, 152,0, 144,9, 140,8, 132,7, 129,0, 126,8, 126,5, 121,5, 121,4, 120,5, 117,9, 115,1, 70,5, 69,4, 58,4, 45,5, 27,6;

Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,21 \text{H}_2\text{O}$: %C 63,73, %H, 6,33, %N, 18,58.

Знайдено: %C, 63,33, %H, 6,28, %N, 18,67.

Приклад 2

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-1-іл]етокси)етил)-N'-фенілсечовина



Частина А

1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-4-амін (10,0г, 27,3ммоль) розчиняли в 50мл трифтороцтової кислоти та обробляли за допомогою PtO_2 (1,0г). Реакційну суміш струшували під H_2 (3кг/см^2). Через 4 дні додавали додаткові 0,5г PtO_2 та гідрування продовжували додатково протягом 3 днів. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт та концентрували при зниженому тиску для одержання коричневої олії. Олію потім розчиняли у 200мл H_2O , потім підлужували (pH-11) шляхом додання 10% розчину NaOH . Сполуку потім екстрагували за допомогою CHCl_3 ($5 \times 75\text{мл}$) і поєднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 5,17г 1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-4-аміну як

жовто-коричневої твердої речовини.

MS 334 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 5,19 (с, 2H); 4,49 (т, J=5,4Гц, 2H); 3,48 (т, J=6,6Гц, 2H); 3,71 (т, J=5,4Гц, 2H); 3,36 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,51 (с, 3H); 3,15 (т, J=5,6Гц, 2H); 2,95 (м, 2H); 2,82 (м, 2H); 2,76 (т, J=5,1Гц, 2H); 1,84 (м, 4H); 1,47 (шс, 2H).

Частина В

1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-4-амін (919мг, 2,76моля) розчиняли в 30мл безводного CH₂Cl₂ та охолоджували до 0°C під N₂. Реакційну суміш потім обробляли фенолізоціанатом (300мкл, 2,76ммоль) і Et₃N (0,77мл, 5,51ммоль) та повільно нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш потім гасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃ (30мл). Органічний шар відокремлювали та промивали за допомогою H₂O та розчину хлориду натрію, висушували над Na₂SO₄ та концентрували під зниженим тиском для одержання жовтої твердої речовини. Тверду речовину обробляли Et₂O (30мл) та декількома краплями MeOH. Тверду речовину ізолювали фільтрацією та висушували під вакуумом для одержання 460мг N-(2-[2-[аміно-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси)етил)-N'-фенілсечовини як білого порошку. Температура плавлення 180-182°C;

MS 453 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 1H); 7,37 (д, J=7,7Гц, 2H); 7,19 (т, J=8,2Гц, 2H); 6,86 (т, J=7,7Гц, 1H); 6,11 (т, J=5,5Гц, 2H); 5,70 (с, 2H); 4,43 (т, J=5,1Гц, 2H); 3,78-3,69 (м, 4H); 3,39 (т, J=5,6Гц, 2H); 3,25 (с, 3H); 3,19 (м, 2H); 3,10 (т, J=6,8Гц, 2H); 2,91 (м, 2H); 1,72(м,4H);

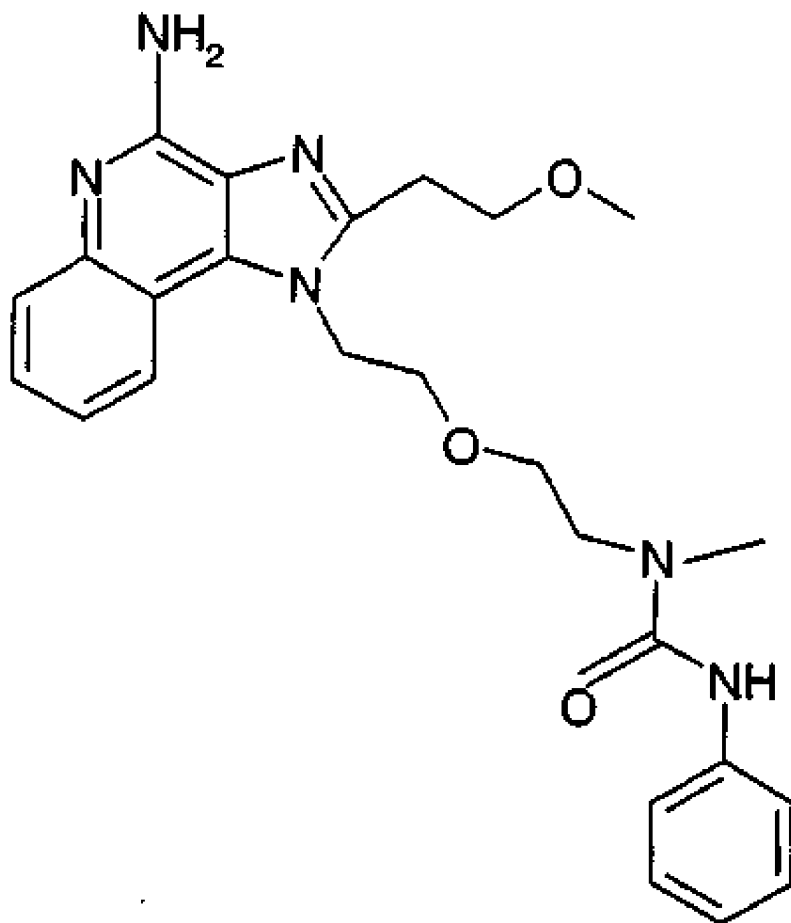
¹³C (75МГц), DMSO-d₆): δ 155,5, 151,3, 149,3, 140,8, 138,5, 129,0, 125,0, 121,4, 118,0, 105,6, 70,6, 70,5, 70,4, 58,4, 44,6, 39,2, 32,7, 27,6, 23,8, 23,1, 23,0;

Розраховане для C₂₄H₃₂N₆O₃: %C 63,70, %H 7,13, %N 18,57.

Знайдено: %C, 63,33, %H, 7,16, %N, 18,66.

Приклад 3

N-(2-[2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси)етил)-N-метил-N'-фенілсечовина



Частина А

Гідрид натрію (60% масляна дисперсія, 9,1г, 228ммоль) поміщали у флакони з круглим дном та промивали гексаном (3X) під N₂. Висушений гідрид натрію потім обробляли 800мл безводного ТГФ. Розчин трет-бутил-2-(2-азидоетокси)етилкарбамату (41,9г, 182ммоль) в 200мл ТГФ потім додавали до перемішаного розчину гідриду натрію протягом 40 хвилин. Після того, як додання було закінчене, реакційну суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, після чого додавали метилйодид (13,6мл, 218ммоль). Після

перемішування протягом ночі реакцію зупиняли за допомогою 300мл насиченого розчину NaHCO_3 . Реакційну суміш потім обробляли за допомогою 200мл H_2O та 1л Et_2O . Органічну фазу потім відокремлювали та промивали H_2O та насиченим розчином хлориду натрію. Органічну частину потім висушували над MgSO_4 та концентрували під зниженим тиском для одержання 41,9г трет-бутил-2-(2-азидоетокси)етил(метил)карбамату як жовтої рідини.

Частина В

Розчин трет-бутил-2-(2-азидоетокси) етил (метил)карбамату (41,9г, 170ммоль) в 600мл MeOH обробляли 2,5г 10% Pd на вуглєці та струшували під H_2 (3кг/см²) протягом 24 годин. Розчин потім фільтрували через колонку з целітовою прокладкою та концентрували для одержання 37,2г сирового трет-бутил-2-(2-аміноетокси)етил(метил)карбамату як світло-жовтої рідини.

Частина С

Перемішаний розчин 4-хлоро-3-нітрохіноліну (32,3г, 155ммоль) в 400мл безводного CH_2O_2 під N_2 обробляли триетиламіном (43,1мл, 310ммоль) та трет-бутил-2-(2-аміноетокси)етил(метил)карбаматом (37,2г, 171ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш потім промивали H_2O (2×300мл) та насиченим розчином хлориду натрію (300мл). Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання коричневої олії. При використанні колонкової хроматографії (SiO_2 , 33% етилацетат/гексан-67% етилацетат/гексан) одержували 46,7г трет-бутил-метил(2-{2-[(3-нітрохінолін-4-іл)аміно]етокси}етил)карбамату як твердої речовини жовтого кольору.

Частина D

Розчин трет-бутил-метил(2-{2-[(3-нітрохінолін-4-іл)аміно]етокси}етил)карбамату (6,56г, 16,8ммоль) в 75мл толуолу оброблювали за допомогою 0,5г 5% Pt на вуглєці та струшували під H_2 (3кг/см²) протягом 24 годин. Розчин потім фільтрували через целітову прокладку та концентрували для одержання 6,8г сирового трет-бутил-метил(2-{2-[(3-амінохінолін-4-іл)аміно]етокси}етил(метил))карбамату як оранжевого сиропу, який використовували далі без подальшої очистки.

Частина E

Розчин трет-бутил-метил(2-{2-[(3-амінохінолін-4-іл)аміно]етокси}етил(метил))карбамату (6,05г, 16,8ммоль) у 200мл безводного CH_2Cl_2 охолоджували до 0°C та оброблювали триетиламіном (2,40мл, 17,2ммоль). Метоксипропіоніл хлорид (1,72мл, 17,2ммоль) потім додавали по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш потім підігрівали до кімнатної температури та перемішування продовжували протягом 3 годин. Реакційну суміш потім концентрували під зниженим тиском для одержання твердої речовини оранжевого кольору. Цю речовину потім розчиняли у 200мл EtOH та додавали 7,2мл триетиламіну. Суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником та перемішували під N_2 протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували до осушення під зниженим тиском та оброблювали 300мл Et_2O . Суміш потім фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання твердої речовини коричневого кольору. Цю речовину потім розчиняли у 300мл CH_2Cl_2 і промивали H_2O та насиченим розчином хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували під зниженим тиском для одержання коричневої олії. Олію потім розчиняли у 100мл MeOH та оброблювали активованим деревним вугілєм. Гарячий розчин фільтрували та концентрували для одержання 7,20г трет-бутил-2-{2-[2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил(метил))карбамату у вигляді жовтого сиропу.

Частина F

Розчин трет-бутил-2-{2-[2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил(метил))карбамату (7,20г, 16,8ммоль) в 200мл CH_2O_2 оброблювали за допомогою MCPBA (77%, 4,32г, 19,3ммоль). Після перемішування протягом 6 годин реакційну суміш оброблювали насиченим розчином NaHCO_3 та розділяли шари. Органічну частину промивали H_2O та насиченим розчином хлориду натрію, а потім висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання трет-бутил-2-{2-[2-(2-метоксіетил)5-оксидо-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил(метил))карбамату як світло-коричневої твердої речовини.

Частина G

Розчин трет-бутил-2-{2-[2-(2-метоксіетил)5-оксидо-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил(метил))карбамату (7,05г, 15,9ммоль) в 100мл 1,2-дихлоретану нагрівали до 80°C та оброблювали за допомогою 5мл концентрованого розчину NH_4OH . До розчину, що швидко перемішується, додавали твердий п-толуолсульфоніл хлорид (3,33г, 17,5ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім оброблювали за допомогою додаткових 5мл концентрованого розчину NH_4OH та потім запечатували у ємності високого тиску та нагрівання продовжували протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджували та оброблювали за допомогою CH_2Cl_2 . Реакційну суміш потім промивали за допомогою H_2O , 1% розчину Na_2CO_3 (3X) та насиченого розчину хлориду натрію. Органічну частину потім висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 6,50г трет-бутил-2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил(метил))карбамату як коричневої олії.

Частина H

Трет-бутил-2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил(метил))карбамат (6,50г, 14,7ммоль) розчиняли в 100 EtOH та оброблювали 20мл 2M HCl в EtOH , суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні. Через 6 годин реакційну суміш охолоджували та фільтрували для одержання липкої твердої речовини. Тверду речовину потім промивали за допомогою EtOH та

Et₂O та висушували під вакуумом для одержання гідрохлоридної солі у 50мл Н₂O та оброблювали 5мл концентрованого розчину NH₄OH. Водну суспензію екстрагували за допомогою СН₂Cl₂ (5×50мл). Поєднані органічні шари потім висушували над Na₂SO₄ та концентрували для одержання 3,93г 2-(2-метоксіетил)-1-{2-[2-(метиламіно)етокси]етил}-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну як порошку жовто-коричневого кольору.

МС 344(M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 8,07 (д, J=7,7Гц, 1H); 7,62 (дд, J=1,0, 8,3Гц, 1H); 7,42 (ддд, J=1,0, 7,1, 8,2Гц, 1H); 7,22 (ддд, J=1,1, 7,1, 8,2Гц, 1H); 4,75 (т, J=5,1Гц, 2H); 3,83 (т, J=6,8Гц, 4H); 3,35 (т, J=5,6Гц, 2H); 3,30 (с, 3H); 3,21 (т, J=6,9Гц, 2H); 2,45 (т, J=5,6Гц, 2H); 2,12 (с, 3H).

Частина I

2-(2-метоксіетил)-1-{2-[2-(метиламіно)етокси]етил}-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (929мг, 2,71ммоль) розчиняли в 30мл безводного СН₂O₂ та обробляли фенол ізоціанатом (300мкл, 2,76ммоль). Після перемішування під N₂ протягом ночі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. При використанні очистки за допомогою колонкової хроматографії (SiO₂, 3% MeOH/CHCl₃ насичений за допомогою водного NH₄OH) одержували продукт у вигляді білої твердої речовини. Кристалізація з Н₂O та MeOH давала 610мг N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил)-N-метил-N'-фенілсечовини у вигляді крихких білих кристалів. Точка плавлення 184,8-185,8°C;

МС 463 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 8,16 (с, 1H); 8,06 (д, J=7,7Гц, 1H); 7,61 (дд, J=1,0, 8,3Гц, 1H); 7,43-7,38 (м, 3H); 7,25-7,17 (м, 3H); 6,91 (т, J=7,3Гц, 1H); 6,47 (с, 2H); 4,76 (т, J=5,0Гц, 2H); 3,39 (т, J=5,1Гц, 2H); 3,78 (т, J=6,8Гц, 2H); 3,48 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,39 (т, J=5,4Гц, 2H); 3,27 (с, 3H); 3,20 (т, J=6,8Гц, 2H); 2,82 (с, 3H);

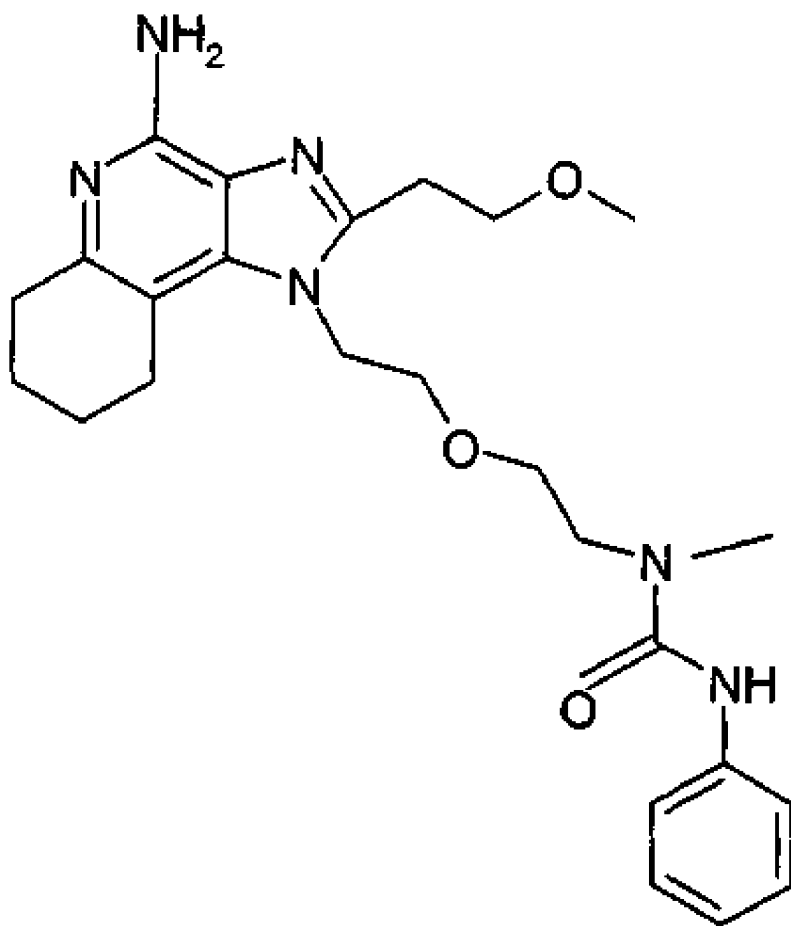
¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО-d₆): δ 155,6, 152,0, 151,9, 145,1, 140,9, 132,7, 128,5, 126,7, 126,6, 122,0, 121,4, 120,5, 120,1, 115,1, 70,5, 69,6, 69,4, 58,4, 47,7, 45,5, 35,4, 27,6.

Розраховане для C₂₅H₃₀N₆O₃·0,12 H₂O: %C 64,62, %H 6,56; %N, 18,08.

Знайдено: %C, 64,69; %H, 6,65; %N, 18,09.

Приклад 4

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етокси}етил)-N-метил-N'-фенілсечовина



Частина А

2-(2-метоксіетил)-1-{2-[2-(метиламіно)етокси]етил}-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (4,22г, 12,3ммоль) розчиняли в 25мл трифтороцтової кислоти та обробляли за допомогою PtO₂ (0,5г). Реакційну суміш струшували під Н₂ (3кг/см²). Через 4 дні додавали додаткові 0,5г PtO₂ та гідрування продовжували протягом ще

3 днів. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт та концентрували під зниженим тиском для одержання жовтої олії. Жовту олію розчиняли у 50мл H₂O та екстрагували за допомогою CHCl₃. Органічну частину потім видаляли та відкидали. Водну частину потім підлужували (pH=12) шляхом додання 10%-ного розчину NaOH. Цю речовину потім екстрагували за допомогою CHCl₃ (6×50мл) та поєднані органічні шари потім висушували над Na₂SO₄ та концентрували до коричневої олії. Коричневу олію потім розчиняли у 100мл гарячого MeOH та оброблювали 1г активованого деревного вугілля. Гарячий розчин потім фільтрували через целіт та концентрували до осушення. Одержану липку тверду речовину потім концентрували декілька разів за допомогою Et₂O для одержання 3,19г

2-(2-метоксіетил)-1-[2-[2-(метиламіно)етокси]етил]-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну як білого порошку.

МС 348 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 4,84 (с, 2H); 4,48 (т, J=5,7Гц, 2H); 3,84 (Т, J=6,7Гц, 2H); 3,70 (т, J=5,7Гц, 2H); 3,46 (т, J=5,1Гц, 2H); 3,46 (с, 3H); 3,14 (т, J=6,7Гц, 2H); 2,96 (м, 2H); 2,83 (м, 2H); 2,65 (т, J=5,1Гц, 2H); 2,36 (с, 3H); 1,85 (м, 4H).

Частина В

2-(2-метоксіетил)-1-[2-[2-(метиламіно)етокси]етил]-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-4-амін (750мг, 2,16ммоль) розчиняли у 30мл безводного CH₂Cl₂ та оброблювали фенолізоціанатом (239мкл, 2,20ммоль). Після перемішування під N₂ протягом ночі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Кристалізація з EtOAc та CH₂Cl₂ давала 170мг N-(2-[2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-етокси]етил)-N-метил-N'-фенілсечовини у вигляді крихких білих кристалів.

Точка плавлення 167,7-170,0°C;

МС 467 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,17 (с, 1H); 7,43 (д, J=7,6Гц, 2H); 7,21 (т, J=7,9Гц, 2H); 6,91 (т, J=7,3Гц, 1H); 5,65 (с, 2H); 4,43 (т, J=5,0, 2H); 3,72 (т, J=7,0Гц, 2H); 3,70 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,46-3,41 (м, 4H); 3,24 (с, 3H); 3,07 (т, J=6,9Гц, 2H); 2,92 (м, 2H); 2,85 (с, 3H); 2,64 (м, 2H); 1,72(м, 4H);

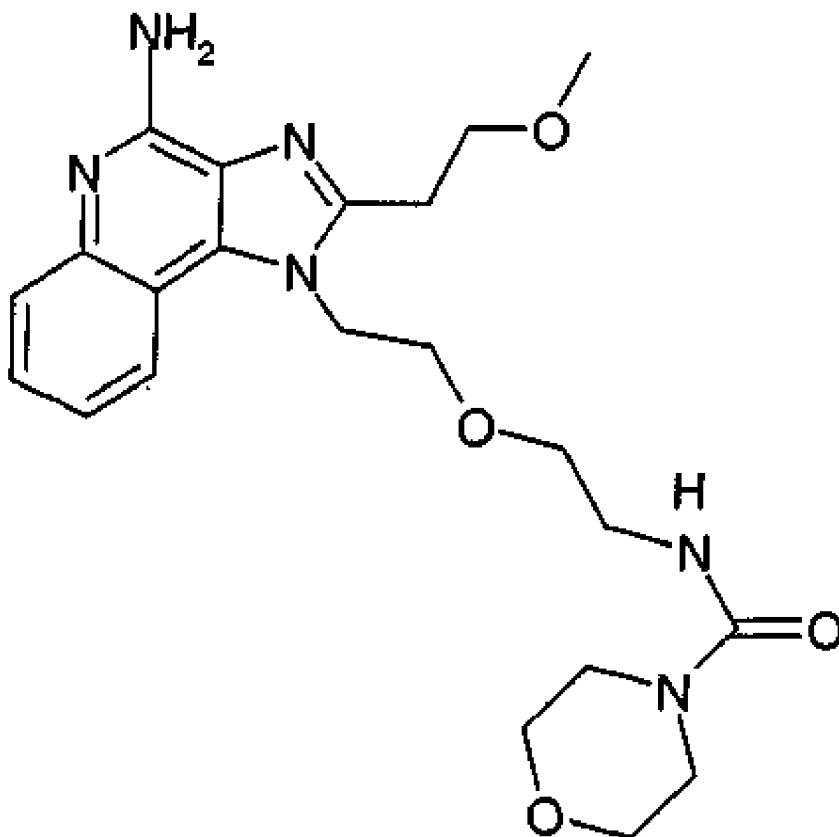
¹³C ЯМР (75МГц, DMSO-d₆): δ 155,6, 151,2, 149,3, 146,3, 140,9, 138,4, 128,5, 124,9, 122,0, 120,1, 105,5, 70,7, 70,5, 69,5, 58,4, 48,0, 44,6, 35,5, 32,8, 27,6, 23,8, 23,1, 23,0.

Розраховано для C₂₅H₃₄N₆O₃: %C, 64,36; %H 7,35; %N. 18,01.

Знайдено: %C, 64,04; %H 7,38; %N. 18,02.

Приклад 5.

N-(2-[2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-етокси]етил)морфолін-4-карбоксамід



В атмосфері азоту, 1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (0,75г, 2,3ммоль) розчиняли в дихлорметані (30мл) та триетиламіні (0,64мл, 4,6ммоль), використовуючи помірне нагрівання та енергійне перемішування. Розчин охолоджували на крижаній бані та по краплях додавали

4-морфолінкарбонілхлорид (0,27мл, 2,3ммоль). Видаляли охолоджувальну баню та перемішували протягом додаткових 4 годин. Реакцію зупиняли додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію (25мл). Фази розділяли та органічний шар промивали водою (3×25мл), насиченим розчином хлориду натрію (25мл), висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували для одержання жовтої піни. Продукт повторно кристалізували з дихлорметану та етилацетату. Кристали розтирали у порошок за допомогою етеру (2×5мл) для видалення залишку розчинника. Кінцевий продукт висушували у вакуумній духовій шафі для забезпечення 200мг N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-етокси}етил)морфолін-4-карбоксаміду як жовто-коричневої кристалічної твердої речовини.

Точка плавлення 164-166°C.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 8,06 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,3Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,2Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,8Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 6,33 (т, J=Гц, 1H), 4,74 (т, J=4,3Гц, 2H), 3,85-3,81 (м, 4H), 3,49 (т, J=4,3Гц, 4H), 3,33 (т, J=5,9Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,21 (т, J=6,8Гц, 2H), 3,14 (т, J=4,5Гц, 4H), 3,08 (т, J=6,0Гц, 2H);

¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО-d₆): δ 157,8, 151,9, 145,0, 132,7, 126,7, 121,4, 120,5, 115,1, 70,4, 70,2, 69,2, 58,4, 45,5, 44,0, 27,6;

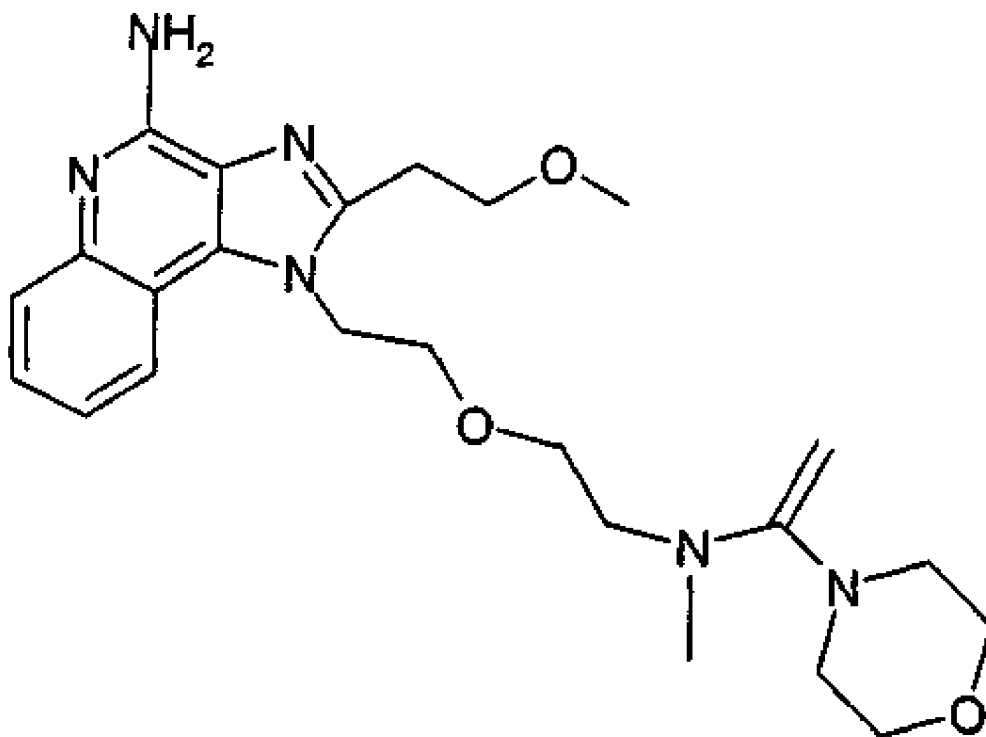
Розраховано для C₂₂H₃₀N₆O₄: %C, 59,71; %H 6,83; %N, 18,99.

Знайдено: %C, 59,71; %H 6,80; %N, 18,78.

МС (хімічна іонізація) m/e 443 (M+H).

Приклад 6

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-етокси}етил)-N-метилморфолін-4-карбоксамід



2-(2-метоксіетил)-1-{2-[2-(метиламіно)етокси]етил}-1H-імідазо [4,5-с]хінолін-4-амін (802мг, 2,34ммоль) розчиняли в 30мл безводного CH₂Cl₂ та охолоджували до 0°C під N₂. До перемішаного розчину додавали Et₃N (0,65мл, 4,68ммоль) і морфолінкарбонілхлорид (273мкл, 2,34ммоль) та реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію потім зупиняли шляхом додавання насиченого розчину NaHCO₃ (30мл) та CH₂Cl₂ (30мл). Органічний шар відокремлювали та промивали за допомогою H₂O та насиченого розчину хлориду натрію, висушували над Na₂SO₄ та концентрували під зниженим тиском. Очистка шляхом колонкової хроматографії (SiO₂, 2-5% MeOH/CHCl₃ насичений за допомогою водного NH₄OH) давала продукт у вигляді безбарвної піни. Кристалізація з EtOAc давала 640мг

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]-етокси}етил)-N-метилморфолін-4-карбоксаміду у вигляді білих кристалів.

Точка плавлення дорівнює: 121,8-122,3°C.

МС 457 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,06 (дд, J=0,9,8,3Гц, 1H); 7,61 (дд, J=1,1, 8,3Гц, 1H); 7,41 (ддд, J=1,2, 7,0, 8,3Гц, 1H); 7,22 (ддд, J=1,3, 7,0, 8,1Гц, 1H); 6,44 (с, 2H); 4,74 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,84 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,84 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,82 (т, J=6,9Гц, 2H); 3,50-3,43 (м, 6H); 3,30 (с, 3H); 3,20 (т, J=6,9Гц, 2H); 3,16 (т, J=5,5Гц, 2H); 2,88 (т, J=4,7Гц, 4H); 2,59 (с, 3H);

¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО-d₆): δ 163,8, 152,0, 151,8, 145,2, 132,7, 126,7, 121,3, 120,6, 115,1, 70,4, 69,4, 68,9, 66,1, 58,5, 49,1, 47,3, 45,5, 36,9, 27,7.

Розраховано для C₂₃H₃₂N₆O₄: %C, 60,51; %H 7,07; %N, 18,41.

Знайдено: %C, 60,56; %H 6,85; %N. 18,19.

Приклади 7-21

Частина А

5 Розчин трет-бутил-2-[2-[(3-амінохінолін-4-іл)аміно]етокси]етилкарбамату (3,46, 10,0ммоль) в 50мл толуолу оброблювали триетилортовалератом (2,5мл, 14,5ммоль) та реакційну суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником. Порцію гідрохлориду піридинію вагою 25мг додавали та кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжували протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрували до осушення під зниженим тиском. Залишок розчиняли в 50мл CH_2Cl_2 та промивали насиченим розчином NaHCO_3 , H_2O та 10 насиченим розчином хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання зеленої олії. Зеленою олією розчиняли в 50мл гарячого MeOH та оброблювали активованим деревним вугіллям. Гарячий розчин фільтрували та концентрували для одержання 4,12г трет-бутил-2-[2-(2-бутил-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату як жовтої олії.

Частина В

15 Розчин трет-бутил-2-[2-(2-бутил-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату (4,12г, 10,0ммоль) в 50мл CH_2Cl_2 оброблювали 3-хлорпероксибензойною кислотою (MCPBA, 77%, 2,5г, 11,2ммоль). Після перемішування протягом 5 годин реакційну суміш оброблювали насиченим розчином NaHCO_3 та відокремлювали шари. Органічну частину промивали H_2O та насиченим розчином хлориду натрію, а потім висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 3,68г 20 трет-бутил-2-[2-(2-бутил-5-оксидо-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату у вигляді світло-коричневої піни.

Частина С

25 Розчин трет-бутил-2-[2-(2-бутил-5-оксидо-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату (3,68г, 8,60ммоль) в 100мл 1,2-дихлоретану підігрівали до температури 80°C та оброблювали 10мл концентрованого розчину NH_4OH . До енергійно перемішаного розчину додавали твердий п-толуолсульфонілхлорид (1,87г, 9,81ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім запечатували у ємності високого тиску та нагрівання продовжували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджували та оброблювали 100мл CH_2Cl_2 . Реакційну суміш потім промивали H_2O , 1%-ним розчином Na_2CO_3 (3X) та насиченим розчином хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 3,68г 30 трет-бутил-2-[2-(4-аміно-2-бутил-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату як світло-коричневої піни.

Частина Д

35 Трет-бутил-2-[2-(4-аміно-2-бутил-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамат (3,68г, 8,60ммоль) суспендували в 20мл 2М HCl в EtOH та суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні. Через 3 години реакційну суміш концентрували для одержання твердої речовини. Тверду речовину розтирали у порошок за допомогою EtOH (50мл) та фільтрували для одержання 2,90г продукту у вигляді гідрохлоридної солі. Вільну основу готували шляхом розчинення гідрохлоридної солі в 50мл H_2O та обробкою за допомогою 5мл концентрованого розчину NH_4OH . Водну суспензію екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3x50мл). Поєднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-бутил-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовто-коричневого порошку.

40 МС 328 (M+H)⁺;

¹Н ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,95 (д, J=8,3Гц, 1H); 7,83 (д, J=8,4Гц, 1H); 7,50 (м, 1H); 7,30 (м, 1H); 5,41 (с, 2H); 4,69 (т, J=5,6Гц, 2H); 3,93 (т, J=5,6Гц, 2H); 3,39 (т, J=5,1Гц, 2H); 2,97 (т, J=7,9Гц, 2H); 2,76 (т, J=5,1Гц, 2H); 1,89 (м, 2H); 1,52 (м, 2H); 1,26 (ш.с, 2H); 1,01 (т, J=7,3, 3H).

Частина Е

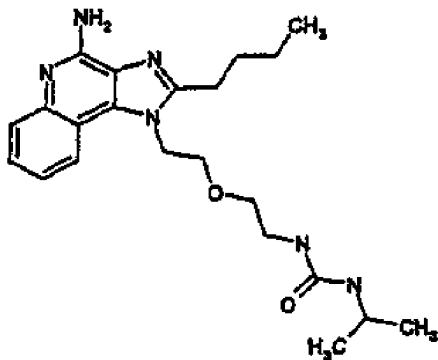
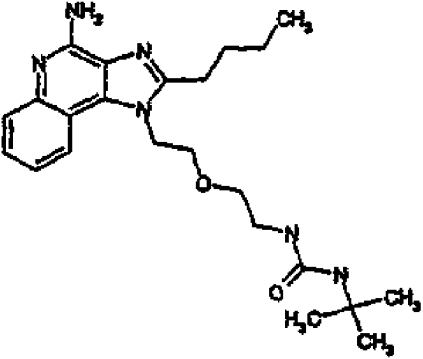
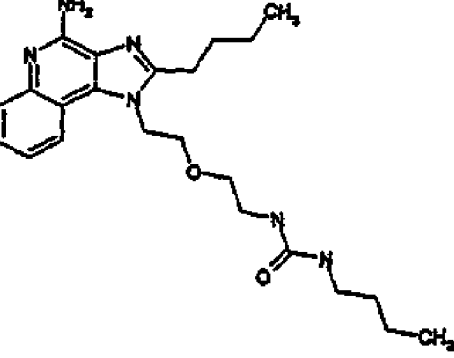
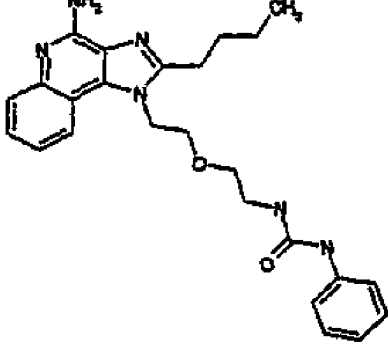
45 Сполуки у таблиці, що представлена нижче, готували згідно з синтетичним способом етапу (7) реакційної схеми 1, що представлена вище, при використанні наступного загального способу.

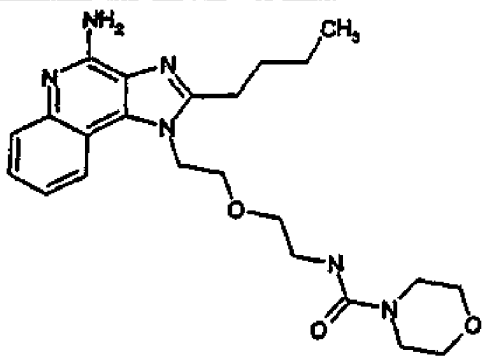
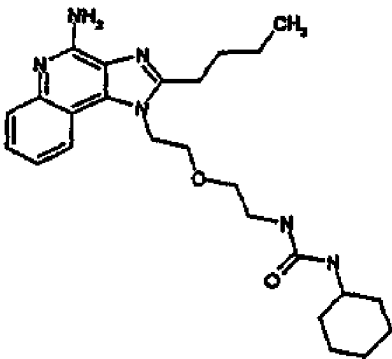
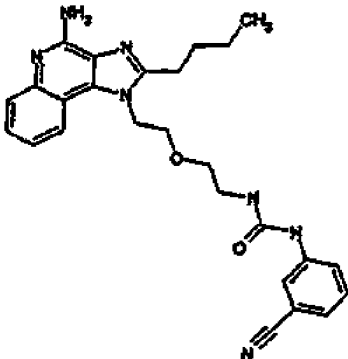
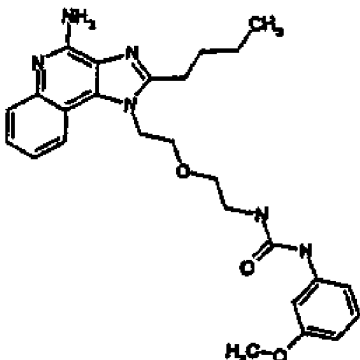
50 Ізоціанат (84мкмоль) додавали до тестової пробірки, що містить розчин 1-[2-(2-аміноетокси)етил]-2-бутил-1Н-амідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну (25мг, 76мкмоль) в дихлорметані (5мл). Тестову пробірку потім запечатували та поміщали на качалку при кімнатній температурі на 20 годин. Розчинник видаляли шляхом вакуумного центрифугування. Осад очищали при використанні напів-препаративної ВЕРХ, використовуючи спосіб, описаний вище. Таблиця, представлена нижче, показує структуру вільної основи та точну масу (M+H).

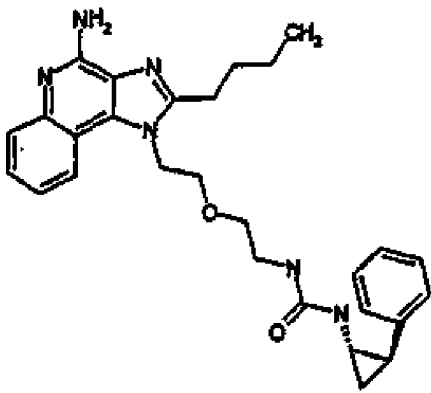
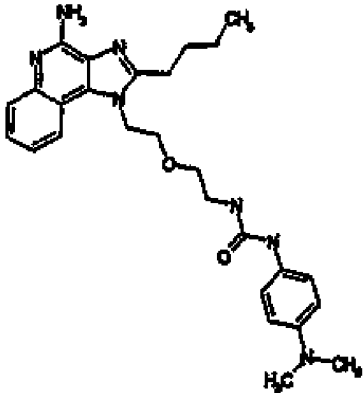
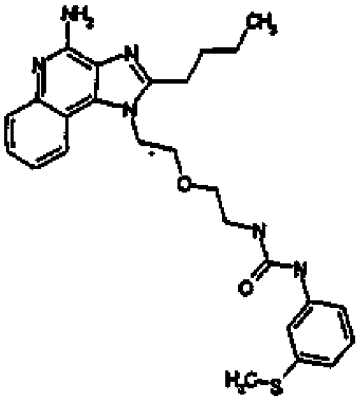
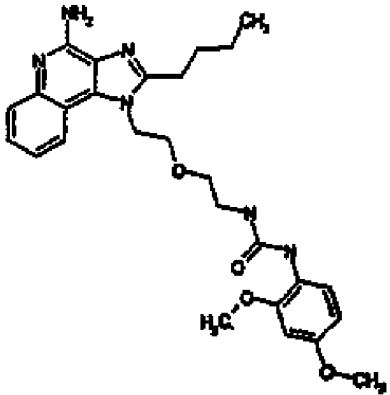
55

60

65

Приклад номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
7		413.2644
8		427.2841
9		427.2823
10		447.2496

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
11		441.2638
12		453.2980
13		472.2457
14		477.2611

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
15		487.2804
16		490.2919
17		493.2386
18		207.2741

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
19		511.2120
20		525.2280
21		545.1758

Приклади 22-36

Частина А

Використовуючи загальний спосіб частини А Прикладів 7-21, 4-піперидинетанол (10г, 77,4ммоль) піддавали реакції з дитрет-бутилдикарбонатом (17,7г, 81,3ммоль) для одержання 13,1г трет-бутил-4-(2-гідроксіетил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді прозорої олії.

Частина В

Йод (7,97г) додавали трьома порціями до розчину імідазолу (3,89г, 57,1ммоль) та трифенілфосфіну (14,98г, 57,1ммоль) в дихлорметані (350мл). Через 5 хвилин додавали розчин сполуки частини А в дихлорметані (70мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ще йод (7,97г) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім промивали насиченим розчином тіосульфату натрію (2X) та насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та потім концентрували під зниженим тиском для одержання маслянистого залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, елюювання 20% етилацетатом в гексані) для одержання 15,52г трет-бутил-4-(2-йодетил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтої олії.

Частина С

В атмосфері азоту 2-(1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)бутан-1-ол (6,5г, 26,9ммоль) додавали трьома порціями до суспензії гідриду натрію (1,4г 60%, 35,0ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді. Реакційну суміш потім перемішували протягом 45 хвилин, протягом яких припинялося виділення газу.

Трет-бутил-4-(2-йодетил)піперидин-1-карбоксилат (10,5г, 29,6ммоль) додавали по краплях протягом періоду часу 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували, потім її нагрівали до 100°C та перемішували протягом ночі.

Аналіз за допомогою ВЕРХ показав, що реакцію закінчено приблизно на 35%. Додавали насичений розчин

хлориду амонію, одержану суміш потім перемішували протягом 20 хвилин, а потім екстрагували за допомогою етилацетату (2X). Етилацетатні екстракти промивали водою (2X), а потім насиченим розчином хлориду натрію, поєднували, висушували на сульфатом натрію, фільтрували, а потім концентрували під зниженим тиском для одержання коричневої олії. Олію очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання послідовно за допомогою 30% етилацетату в гексані, 50% етилацетату в гексані та етилацетату) для одержання 2,2г трет-бутил-4-{2-[2-(1-Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)бутокси]етил}піперидин-1-карбоксилату.

Частина D

Використовуючи загальний спосіб Прикладів 7-21 частини Н сполуку частини С піддавали окисненню для одержання трет-бутил-4-{2-[2-(5-оксидо-1-Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)бутокси]етил}піперидин-1-карбоксилату у вигляді олії.

Частина E

Розчин гідроксиду амонію (20мл) додавали до розчину сполуку частини D в дихлорметані (20мл). Розчин тозилхлориду (0,99г, 5,2ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали протягом 5 хвилин. Одержану двофазну реакційну суміш піддавали перемішуванню протягом ночі. Реакційну суміш розводили хлороформом та насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та потім концентрували в умовах зниженого тиску для одержання коричневої склоподібної речовини. Цей матеріал очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюювання спочатку за допомогою 50% етилацетату у гексані, а потім за допомогою етилацетату) для одержання 1,0г трет-бутил-4-{2-[2-(4-аміно-1-Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)бутокси]етил}піперидин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтої прозорої піни.

Частина F

В атмосфері азоту

трет-бутил-4-{2-[2-(4-аміно-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)бутокси]етил}піперидин-1-карбоксилат (1,00г, 2,1ммоль) та 2N етанольну хлористоводневу кислоту (10мл, 20ммоль) поєднували та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та одержану жовто-коричневу тверду речовину розчиняли у воді. Насичений водний розчин карбонату натрію додавали до тих пір, поки pH не досягало 10. Після екстрагування дихлорметаном (3X), органічні фракції поєднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (Na₂SO₄), фільтрували, і основну частину розчинника видаляли під вакуумом. Гексан додавали для утворення преципітату. За допомогою вакуумної фільтрації одержували 0,5г 1-{1-[2-піперидин-4-ілетокси]метил}пропіл-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовто-коричневого порошку.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 8,34 (шс, 1H), 8,19 (д, J=8,49Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,31, 1,13Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 6,55 (с, 2H), 5,25-5,15 (м, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H), 3,55-3,3 (м, 2H), 2,8-2,64 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 2H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,8-1,63 (шс, 1H), 1,37-1,0 (м, 5H), 0,95-0,7 (м, 5H);

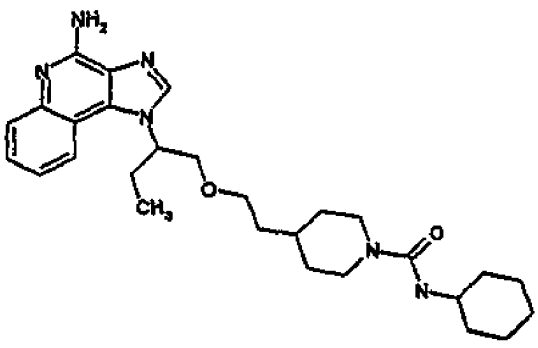
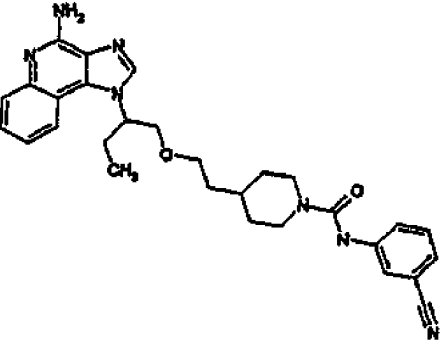
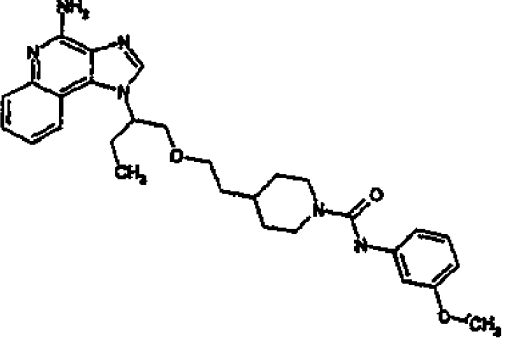
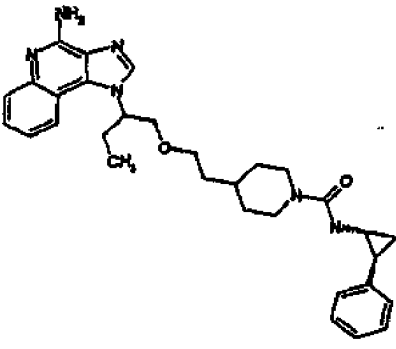
¹³C-ЯМР (75МГц, ДМСО-d₆): δ 152,8, 145,8, 140,6, 133,0, 127,8, 127,0, 126,9, 121,3, 121,0, 115,5, 71,8, 68,1, 58,4, 46,1, 36,3, 33,1, 32,7, 24,5, 9,9;

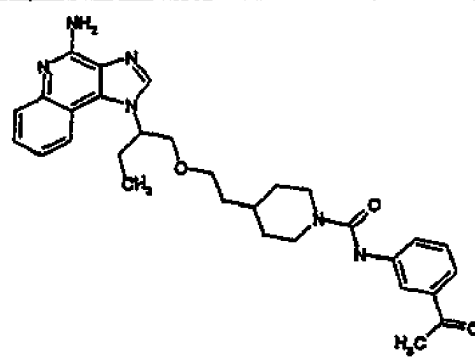
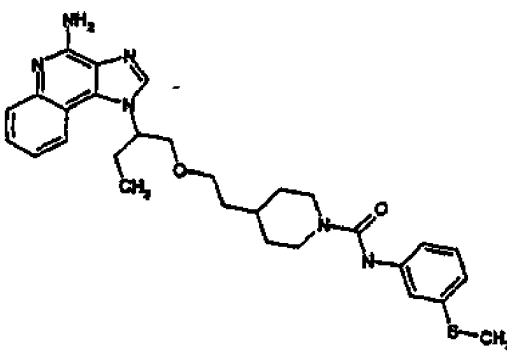
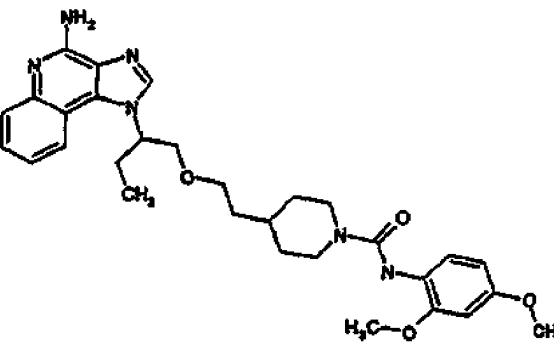
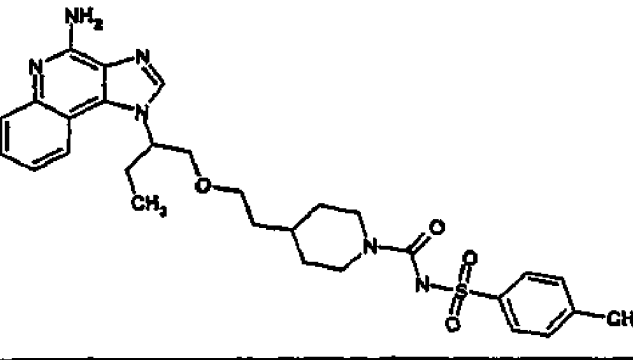
МС (хімічна іонізація) m/e 368,2459 (368,2450 розраховане для C₂₁H₃₀N₅O).

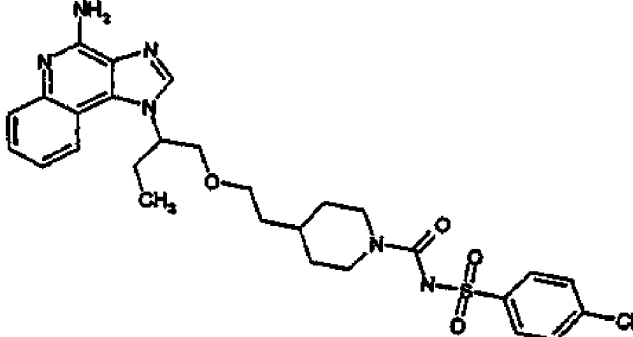
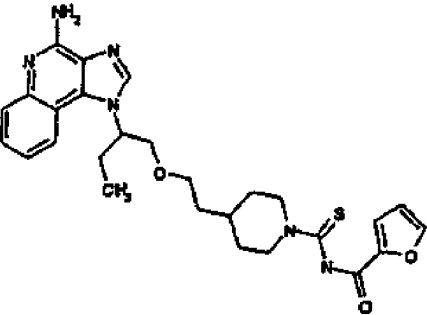
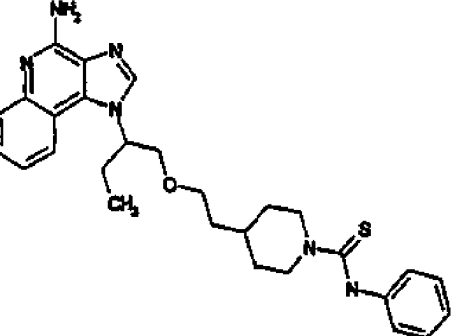
Частина G

Сполуки, представлені у таблиці, що наведена нижче, готували згідно зі способом синтезу етапу (7) реакційної схеми I, що наведена вище, використовуючи наступний загальний спосіб.

Ізоціанат або ізотіоціанат (75мкмоль) додавали до тестової пробірки, що містить розчин 1-{1-[(2-піперидин-4-ілетокси)метил]пропіл}-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну (25мг, 68мкмолів) у дихлорметані (5мл). Тестову пробірку запечатували та потім поміщали на качалку при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник видаляли шляхом вакуумного центрифугування. Залишок очищали за допомогою напів-препаративної ВЕРХ, використовуючи спосіб, описаний вище. Таблиця, що представлена нижче, показує структуру вільної основи та виявлені точні маси (M+H).

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
26		493.3270
27		512.2757
28		517.2907
29		527.3112

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
30		529.2911
31		533.2704
32		547.3032
33		565.2641

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
34		585.2056
35		521.2297
36		503.2589

Приклади 37-44

Частина А

Розчин трет-бутил-2-[2-[(3-амінохінолін-4-іл)аміно]етокси]етилкарбамату (6,92г, 20,0ммоль) у 100мл толуолу оброблювали триетилортоформатом (4,65мл, 28,0ммоль) та реакційну суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником. Додавали 100мг гідрохлориду піридинію додавали та кип'ятіння продовжували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували до осушення в умовах зниженого тиску.

Залишок розчиняли у 200мл CH_2Cl_2 та промивали насиченим розчином NaHCO_3 , H_2O та насиченим розчином хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання зеленої олії. Зеленої олії розчиняли у 200мл гарячого MeOH та обробляли за допомогою 10г активованого деревного вугілля. Гарячий розчин фільтрували та концентрували для одержання 5,25г трет-бутил-2-[2-(1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату як світло-жовтого сиропу.

Частина В

Розчин трет-бутил-2-[2-(1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)3-амінохінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату (5,25г, 14,7ммоль) в CH_2Cl_2 обробляли за допомогою MCPBA (77%, 3,63г, 16,3ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш оброблювали насиченим розчином NaHCO_3 та розділяли шари. Органічну частину промивали H_2O та насиченим розчином хлориду натрію, а потім висушували над Na_2SO_4 та концентрували для одержання 4,60г трет-бутил-2-[2-(5-оксидо-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату у вигляді світло-коричневої піни.

Частина С

Розчин трет-бутил-2-[2-(5-оксидо-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату (4,60г, 12,4ммоль) в 150мл 1,2-дихлоретану підігрівали до температури 80°C та оброблювали 10мл концентрованого розчину NH_4OH .

Розчин енергійно перемішували і при перемішуванні додавали твердий п-толуолсульфоніл хлорид (2,71г, 14,2ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім оброблювали додатковими 2мл концентрованого розчину

NH₄OH і потім запечатували у ємності високого тиску та нагрівання продовжували протягом 3 годин. Реакційну суміш потім охолоджували та обробляли 100мл CH₂Cl₂. Реакційну суміш промивали H₂O, 1% розчину Na₂CO₃ (3X) та насиченого розчину хлориду натрію. Органічну частину висушували над Na₂SO₄ та концентрували для одержання 4,56г трет-бутил-2-[2-(4-аміно-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамату у вигляді світло-коричневої піни.

Частина D

Трет-бутил-2-[2-(4-аміно-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)етокси]етилкарбамат (4,56г, 12,3ммоль) розчиняли у 100мл EtOH та оброблювали 30мл 2М HCl в EtOH, суміш підігрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником при перемішуванні. Через 3 години реакційну суміш концентрували для одержання твердої речовини. Тверду речовину розтирали у порошок у гарячому EtOH (100мл) та фільтрували для одержання продукту у вигляді гідрохлоридної солі. Вільну основу одержували шляхом розчинення гідрохлоридної солі у 50мл H₂O та обробкою 5мл концентрованого розчину NH₄OH. Водну суспензію екстрагували CH₂Cl₂ (5x50мл). Поєднані органічні шари висушували над Na₂SO₄ та концентрували для одержання 1,35г 1-[2-(2-аміноетокси)етил]-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-аміну у вигляді жовто-коричневого порошку.

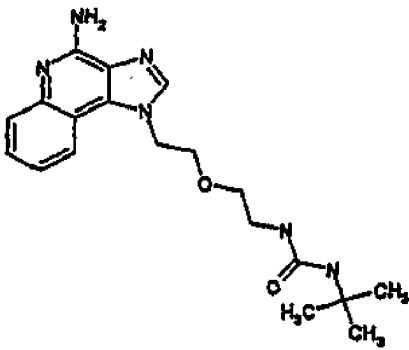
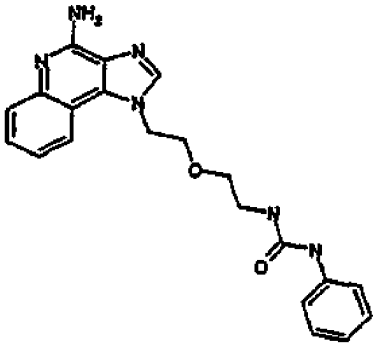
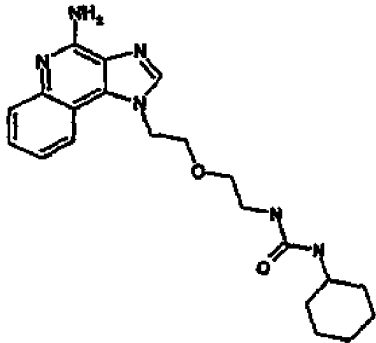
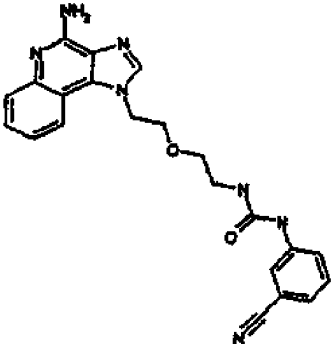
МС 272 (M+H)⁺;

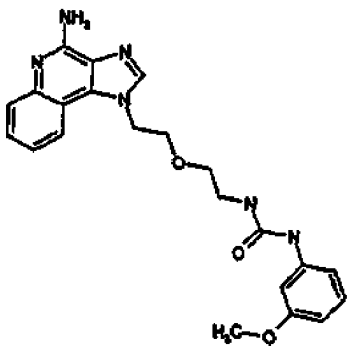
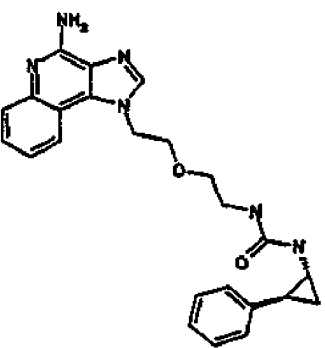
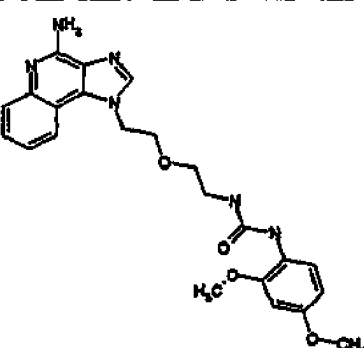
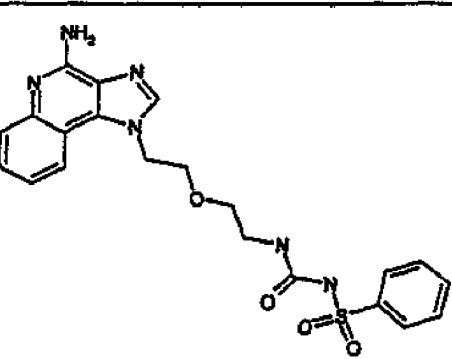
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,98 (д, J=8,2Гц, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,84 (д, J=8,4Гц, 1H); 7,54 (м, 1H); 7,32 (м, 1H); 5,43 (с, 2H); 4,74 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,97 (т, J=5,2Гц, 2H); 3,42 (т, J=5,1Гц, 2H); 2,78 (т, J=5,1Гц, 2H); 1,10 (шс, 2H).

Частина E

Сполуки, що представлені у таблиці нижче, готували згідно зі способом синтезу етапу (7) реакційної схеми I, що приведена вище, використовуючи наступний загальний спосіб.

1-[2-(2-аміноетокси)етил]-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-4-амін (20мг, 74мкмоль) та 1-метил-2-піролідинон (5мл) поєднували у тестовій пробірці та потім піддавали обробці ультразвуком при нагріванні для одержання розчину. Додавали ізоціанат (81мкмоль) та тестову пробірку запечатували, а потім поміщали на качалку при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник потім видаляли шляхом вакуумного центрифугування. Залишок очищали за допомогою напів-препаративної ВЕРХ, використовуючи спосіб, описаний вище. Таблиця, представлена нижче, показує структуру вільної основи та виявлені точні маси (M+H).

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
37		371.2204
38		391.1884
39		397.2373
40		416.1844

Приклад Номер	Структура вільної основи	Точна маса (виявлено)
41		421.1946
42		431.2206
43		451.2115
44		455.1513

Індукція цитокінів у клітинах людини

Систему in vitro клітин крові людини використовували для оцінки індукції цитокінів. Активність базується на вимірюванні інтерферону (A) та фактора некрозу пухлин (A) (IFN та TNF, відповідно) секретуються в культуральне середовище, як описано Тестерманом та ін. У "Індукція цитокінів імуномодуляторами іміквідомом та S-27609", [Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (вересень, 1995)].

Приготування клітин крові для культури

Цільну кров від здорових донорів збирали шляхом венепунктури у пробірки, що містять EDTA. Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) відокремлювали від цільної крові шляхом центрифугування в градієнті щільності, використовуючи Histopaque®-1077. PBMC промивали двічі за допомогою збалансованого сольового розчину Хенкса та потім суспендували у повному розчині RPMI в концентрації $3-4 \times 10^6$ клітин/мл. Суспензію PBMC вносили до стерильних планшетів для культури тканин на 48 комірок (Costar, Cambridge, MA або Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ), що містили еквівалентний об'єм повного середовища RPMI, яке містить

тестову сполуку.

Приготування сполуки

Сполуки розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО). Для додання до комірок планшету для культури концентрації ДМСО не повинні перевищувати заключну концентрацію 1%.

Інкубація

Розчин тестової сполуки додавали до першої комірки, що містить повне середовище RPMIЮ, та готували серійні розведення у комірках. Суспензію PBMC потім додавали до комірок у рівному об'ємі, доводили концентрації тестової сполуки до бажаного інтервалу. Заключна концентрація суспензії PBMC складала

1,5-2,0×10⁶клітин/мл. Планшети покривали стерильними пластиковими кришками, обережно перемішували та потім інкубували протягом 18-24 годин при температурі 37°C в 5% атмосфері діоксиду вуглецю. Відокремлення Після інкубації планшети центрифугували протягом 5-10 хвилин при 1000об/хв. (-200 ×g) при 4°C. Супернатанти культури, вільні від клітин, видаляли за допомогою стерильної поліпропіленової піпетки та переносили до стерильних поліпропіленових пробірок. Зразки витримували при -30 - -70°C до аналізу. Зразки аналізували на інтерферон (A) та фактор некрозу пухлин (A) шляхом ELISA.

Аналіз на інтерферон (A) та фактор некрозу пухлин (A) шляхом ELISA

Концентрацію інтерферону (A) визначали шляхом ELISA, використовуючи набір від PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Результати виражали у пг/мл.

Концентрацію фактора некрозу пухлини (A) визначали шляхом ELISA, використовуючи набори від Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Mineapolis, MN; Pharmingen, San Diego, CA. Результати виражали у пг/мл.

Таблиця, представлена нижче показує найнижчу концентрацію, яка індукує інтерферон та найнижчу концентрацію, яка індукує фактор некрозу пухлин для кожної сполуки. "*" показує, що не спостерігали ніякої індукції при будь-якій з тестових концентрацій; взагалі, що найвища з тестованих концентрацій складала 10 або 30мкМ.

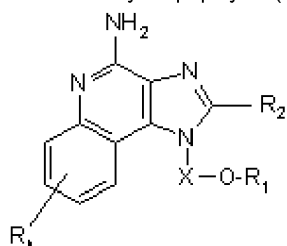
Таблиця		
Індукція цитокінів у клітинах людини		
Приклад, номер	Найнижча ефективна концентрація (мкМ)	
	Інтерферон	Фактор некрозу пухлин
3	0,01	0,37
7	0,0001	10
8	0,0001	10
9	0,0001	1
10	0,0001	10
11	0,0001	0,1
12	0,0001	1
13	0,0001	1
14	0,0001	10
15	0,0001	0,1
16	0,0001	10
17	*	10
18	1	*
19	0,1	10
20	0,01	10
21	1	10
22	0,1	1
23	1	1
24	0,1	1
25	0,1	1
26	0,1	1
27	0,1	1
28	0,1	1
29	0,1	1
30	1	1
31	1	10
32	0,1	1
33	1	10
34	1	10
35	1	1
36	0,1	*
37	10	10
38	10	10
39	10	10
40	10	10
41	10	10

42	10	*
43	10	10
44	*	*

5

Формула винаходу

1. Сполука формули (I):
(I)



де X являє собою -CHR₅-, -CHR₅-алкіл- або -CHR₅-алкеніл-;

R₁ вибраний з групи, яка складається з:

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-алкілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-алкенілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-арилу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-гетероарилу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-гетероциклілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅R₇;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-алкілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-алкенілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-арилу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-гетероарилу та

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-гетероциклілу;

R₂ вибраний з групи, яка складається з:

водню;

алкілу;

алкенілу;

арилу;

гетероарилу;

гетероциклілу;

алкіл-Y-алкілу;

алкіл-Y-алкенілу;

алкіл-Y-арилу та

алкілу або алкенілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з:

-OH;

галогену;

N(R₅)₂;

CO-N(R₅)₂;

CO-C₁₋₁₀алкілу;

CO-O-C₁₋₁₀алкілу;

N₃;

арилу;

гетероарилу;

гетероциклілу;

CO-арилу та

CO-гетероарилу;

кожний R₃ являє собою =O або =S;

кожний R₄ незалежно являє собою алкіл або алкеніл, які можуть перериватися однією або більше

-O-групами;

кожний R₅ незалежно являє собою H або C₁₋₁₀алкіл;

R₆ являє собою зв'язок, алкіл або алкеніл, що можуть перериватися однією або більше -O- групами;

R₇ являє собою H або C₁₋₁₀алкіл, що можуть перериватися гетероатомом, або R₇ може об'єднуватися з R₅ з

утворенням кільця;

R₈ являє собою H або C₁₋₁₀алкіл або арилалкіл; або R₄ та R₈ можуть об'єднуватися разом з утворенням

кільця;

R₉ являє собою C₁₋₁₀алкіл, який може об'єднуватися з R₈ з утворенням кільця;

кожний Y незалежно являє собою -O- або -S(O)₀₋₂-;

Z являє собою зв'язок, -CO- або -SO₂-;

п є числом від 0 до 4; та
кожний присутній R незалежно вибраний з групи, яка складається з C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, гідрокси, галогену та трифторметилу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука або сіль за пунктом 1, де X є -CH(алкіл)(алкіл)-, де алкільні групи можуть бути однакові або різні.

3. Сполука або сіль за пунктом 1, де X є -CH₂-CH₂-.

4. Сполука або сіль за пунктом 1, де X є -CH(C₂H₅)(CH₂)-.

5. Сполука або сіль за пунктом 1, де R₂ є H.

6. Сполука або сіль за пунктом 1, де R₂ є алкілом.

7. Сполука або сіль за пунктом 1, де R₂ є алкіл-О-алкілом.

8. Сполука згідно з пунктом 1, вибрана з групи, яка складається з:

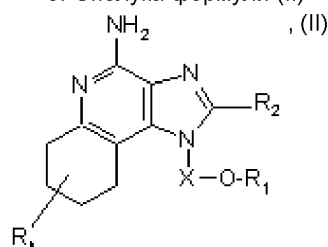
N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етоксі}етил)-N'-фенілсечовини;

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етоксі}етил)морфолін-4-карбоксаміду;

ду та
N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етоксі}етил)-N-метил-N'-фенілсечовини;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука формули (II)



де X являє собою -CHR₅-, -CHR₅-алкіл- або -CHR₅-алкеніл-;

R₁ вибраний з групи, яка складається з:

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-алкілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-алкенілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-арилу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-гетероарилу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅-Z-R₆-гетероциклілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₅R₇;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-алкілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-алкенілу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-арилу;

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-гетероарилу та

R₄-NR₈-CR₃-NR₉-Z-R₆-гетероциклілу;

R₂ вибраний з групи, яка складається з:

водню;

алкілу;

алкенілу;

арилу;

гетероарилу;

гетероциклілу;

алкіл-Y-алкілу;

алкіл-Y-алкенілу;

алкіл-Y-арилу та

алкілу або алкенілу, заміщених одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з:

ОН;

галогену;

N(R₅)₂;

CO-N(R₅)₂;

CO-C₁₋₁₀алкілу;

CO-O-C₁₋₁₀алкілу;

N₃;

арилу;

гетероарилу;

гетероциклілу;

CO-арилу та

CO-гетероарилу;

кожний R₃ являє собою =O або =S;

кожний R₄ незалежно являє собою алкіл або алкеніл, які можуть перериватися однією або більше

-О-групами;

кожний R₅ незалежно являє собою Н або С₁₋₁₀алкіл;

R₆ являє собою зв'язок, алкіл або алкеніл, що можуть перериватися однією або більше -О- групами;

R₇ являє собою Н або С₁₋₁₀алкіл, що можуть перериватися гетероатомом, або R₇ може об'єднуватися з R₅ з утворенням кільця;

R₈ являє собою Н або С₁₋₁₀алкіл або арилалкіл; або R₄ та R₈ можуть об'єднуватися разом з утворенням кільця;

R₉ являє собою С₁₋₁₀алкіл, який може об'єднуватися з R₈ з утворенням кільця;

кожний Y незалежно являє собою -О- або -S(O)₀₋₂-;

Z являє собою зв'язок, -CO- або -SO₂-;

n є числом від 0 до 4; та

кожний присутній R незалежно вибраний з групи, яка складається з С₁₋₁₀алкілу, С₁₋₁₀алкокси, гідрокси, галогену та трифторметилу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука або сіль за пунктом 9, де R₂ є Н або алкілом.

11. Сполука або сіль за пунктом 9, де R₂ є алкіл-О-алкілом.

12. Сполука згідно з пунктом 9, вибрана з групи, яка складається з:

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етоксі}етил)-N'-фенілсечовини та

N-(2-{2-[4-аміно-2-(2-метоксіетил)-6,7,8,9-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]хінолін-1-іл]етоксі}етил)-

N-метил-N'-фенілсечовини;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки або солі за пунктом 1 або 9 та фармацевтично прийнятний носій.

14. Спосіб індукції біосинтезу цитокінів у тварин, при якому вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі за пунктом 1 або 9 тварині.

15. Спосіб за пунктом 14, де цитокін являє собою IFN- α .

16. Спосіб лікування вірусного захворювання у тварини, при якому вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі за пунктом 1 або 9 тварині.

17. Спосіб лікування неопластичного захворювання у тварини, при якому вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі за пунктом 1 або 9 тварині.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 2, 15.02.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 4 8 5 2 C 2

U A 7 4 8 5 2 C 2